

10/537,622

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-195056

(43) 公開日 平成10年(1998) 7月28日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 D 233/60	1 0 1	C 0 7 D 233/60	1 0 1
	1 0 4		1 0 4
A 6 1 K 31/41	A D U	A 6 1 K 31/41	A D U
	A E K		A E K
31/415	A E D	31/415	A E D

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-308295	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成9年(1997)11月11日	(72) 発明者	青野 哲也 京都府長岡京市高台3丁目7番地の4
(31) 優先権主張番号	特願平8-300699	(72) 発明者	伊藤 文雄 大阪府豊中市南桜塚4丁目13番24-402号
(32) 優先日	平8(1996)11月12日	(72) 発明者	山岡 万寿夫 兵庫県神戸市長田区庄山町2丁目5番10号 庄山ビル202号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名)

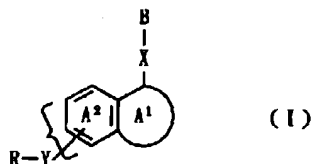
(54) 【発明の名称】 縮合ベンゼン誘導体、その製造法および剤

(57) 【要約】

【課題】ステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害活性を有し、前立腺症、乳癌などの腫瘍の予防・治療剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】一般式

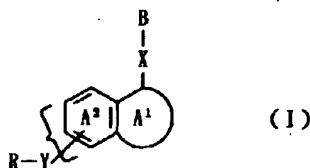
【化1】



【式中、A¹環はさらに置換されていてもよい5又は6員の環状炭化水素を、A²環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい複素環基を、Rは置換されていてもよい環状炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を、XおよびYはそれぞれ結合手又は2価の基を示す。】で表される縮合ベンゼン誘導体またはその塩。

1

【特許請求の範囲】
【請求項1】一般式
【化1】



【式中、A¹環はさらに置換されていてもよい5又は6員の環状炭化水素を、A²環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい複素環基を、Rは置換されていてもよい環状炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を、XおよびYはそれぞれ結合手又は2価の基を示す。】で表される縮合ベンゼン誘導体またはその塩。

【請求項2】Bが置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】Bが置換されていてもよいイミダゾリル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】Rが置換されていてもよい環状炭化水素基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】Rが置換されていてもよいフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】XおよびYのそれぞれで示される2価の基がオキソ基で置換されていてもよい2価の低級脂肪族基、-NR'- (R'は水素原子又は低級アルキル基を示す)、-O-、-S-、-COO-、-COS-、-CONR'- (R'は前記と同意義を示す)、-SO-、-SO₂-、-N=N-、又は酸素、窒素および硫黄原子から選ばれた1又は2個の原子を介した低級アルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項7】Xが結合手である請求項1記載の化合物。

【請求項8】請求項1記載の化合物を含有する医薬組成物。

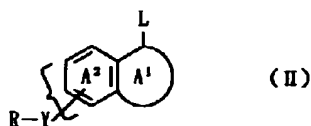
【請求項9】請求項1記載の化合物を含有するステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害剤。

【請求項10】請求項1記載の化合物を含有する抗腫瘍剤。

【請求項11】請求項1記載の化合物を含有する乳癌又は前立腺癌の予防治療剤である請求項10記載の抗腫瘍剤。

【請求項12】一般式

【化2】



【式中、Lは脱離基を示し、その他の記号は請求項1の

2

記載と同意義である】で表される化合物又はその塩と一般式

HX-B

【式中、X及びBは請求項1の記載と同意義である】で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、請求項1記載の化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬とりわけステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害剤として有用な新規縮合ベンゼン誘導体及びその製造法並びにそれを含んでなる医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】ステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼは、コレステロールから生成する17-ヒドロキシプレグネノロン及び17-ヒドロキシprogesteroneを基質として、アンドロゲンを生成する。従って、ステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害剤は、アンドロゲン及びアンドロゲンから合成されるエストロゲンの生成を抑制し、アンドロゲンやエストロゲンを増悪因子とする疾患の予防及び治療薬として用いることができる。アンドロゲン及びエストロゲンが増悪因子となる疾患としては、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、乳癌、子宮癌、乳腺症、子宮筋腫、子宮内膜症などが挙げられる。これまで、ステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害剤としては、ステロイドタイプの化合物及び非ステロイドタイプの化合物が知られている。ステロイドタイプの化合物としては、例えば、WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 288053, EP-A 413270等が開示されている。非ステロイドタイプの化合物としては、例えば、特開昭64-85975に(1H-イミダゾール-1-イル)メチル置換ベンズイミダゾール誘導体、WO 94/27989及びWO 96/14090にカルバゾール誘導体、WO 95/09157にアゾール誘導体、US 5,491,161に1H-ベンズイミダゾール誘導体が示されている。

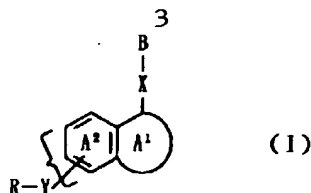
【0003】

【発明が解決しようとする課題】現時点では、医療の場で使用できるステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害剤はまだ得られておらず、医薬として有用性の高いステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害剤の早期開発が期待されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、優れたアンドロゲン合成阻害剤、特にステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害剤を見いだすために鋭意研究を重ねた結果、縮合ベンゼン骨格のベンゼン環部分の特定位置に置換基R-Y-及びA¹環部分の特定位置に置換基B-X-を有する特異な化学構造の一般式

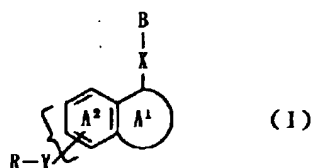
【化3】



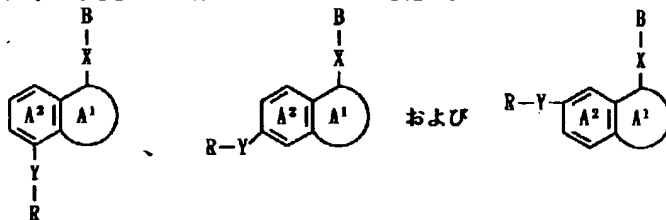
[式中、A¹環はさらに置換されていてもよい5又は6員の環状炭化水素を、A²環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい複素環基を、Rは置換されていてもよい環状炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を、XおよびYはそれぞれ結合手又は2価の基を示す。]で表される縮合ベンゼン誘導体またはその塩を初めて合成し、得られた化合物がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れた医薬用途特に優れたステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害活性を有しているのみならず、毒性が少なく臨床上の医薬品として優れた性質を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、(1)一般式

【化4】



[式中、A¹環はさらに置換されていてもよい5又は6員の環状炭化水素を、A²環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい複素環基を、Rは置換されていてもよい環状炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を、XおよびYはそれぞれ結合手又は2価の基を示す。]で表される縮合ベンゼン誘導体またはその塩、(2) Bが置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基である前記(1)記載の化合物、(3) Bが置換されていてもよいイミダゾリル基*



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

上記一般式中、

【化7】



は置換されていてもよい2環式縮合ベンゼン環を示し、A¹環はさらに置換されていてもよい5又は6員の環状

10

20

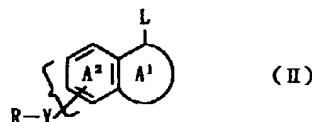
30

※

※50

*である前記(1)記載の化合物、(4) Rが置換されていてもよい環状炭化水素基である前記(1)記載の化合物、(5) Rが置換されていてもよいフェニルである前記(1)記載の化合物、(6) XおよびYのそれぞれで示される2価の基がオキソ基で置換されていてもよい2価の低級脂肪族基、-NR'-(R'は水素原子又は低級アルキル基を示す)、-O-、-S-、-COO-、-COS-、-CONR'-(R'は前記と同意義を示す)、-SO-、-SO₂-、-N=N-、又は酸素、窒素および硫黄原子から選ばれた1又は2個の原子を介した低級アルキレンである前記(1)記載の化合物、(7) Xが結合手である前記(1)記載の化合物、(8) 前記(1)記載の化合物を含有する医薬組成物、(9) 前記(1)記載の化合物を含有するステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害剤、(10) 前記(1)記載の化合物を含有する抗腫瘍剤、(11) 前記(1)記載の化合物を含有する乳癌又は前立腺癌の予防治療剤である前記(10)記載の抗腫瘍剤、(12) 一般式

【化5】



[式中、Lは脱離基を示し、その他の記号は前記(1)の記載と同意義である]で表される化合物又はその塩と一般式

HX-B

[式中、X及びBは前記(1)の記載と同意義である]で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、前記(1)記載の化合物の製造法等に関する。

【0006】一般式(I)にはつぎの化学構造式が含まれ、一般式(I)中R-Yの置換位置はベンゼン環A²の三カ所のいずれでもよい。

【化6】

※炭化水素を、A²環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。該縮合ベンゼン環としては、インダン、インデン、テトラリン、1,2-ジヒドロナフタリン、3,4-ジヒドロナフタリン、ナフタリンが挙げられ、なかでもインダン、インデンなどが好ましい。

【0007】上記一般式中BおよびRのそれぞれで示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、環を構成する原子(環原子)として、酸素、硫

黄、窒素のうち少なくとも1個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられるが、好ましくは芳香族複素環基である。該芳香族複素環基としては、例えば、1個の硫黄原子、窒素原子もしくは酸素原子を含む5～7員芳香族複素環基、2～4個の窒素原子を含む5～6員芳香族複素環基または1～2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5～6員芳香族複素環基などが挙げられ、これらの芳香族複素環基は、2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。該芳香族複素環基としては、例えば、芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニル（1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル）等）及び芳香族縮合複素環基（例：ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、1,2-ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンズイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、アリニル、アテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ビリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ビリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ビリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ビリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ビリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ビリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ビリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ビリダジニル等）などが挙げられる。

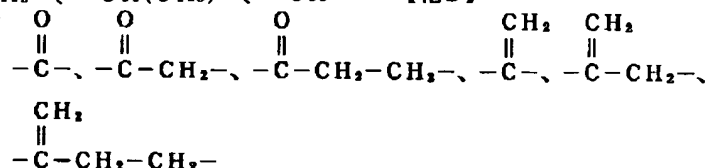
【0008】該非芳香族複素環基としては、1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5～7員非芳香族複素環基または1個の窒素原子および3個以下のヘテロ原子（例、窒素、酸素、硫黄原子）を含む3～7員非芳香族複素環基、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ビペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ビペラジニル、ホモビペリジル、ピロリニル、イミダゾリジニル等

が挙げられる。該非芳香族複素環基は、ベンゼン環、2個以下の窒素原子を含む6員環または1個の硫黄原子を含む5員環などと縮合していてもよく、該縮合非芳香族複素環基としてはたとえば、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、チオクロマニル、イソチオクロマニルなどが挙げられる。BおよびRのそれぞれで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基は、複素環基の置換可能な位置に、1～3個置換していてもよく、該置換基としては、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ等のC₁₋₄アルコキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC₁₋₄アルキル）、（メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC₁₋₃アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシなどのC₁₋₃アルコキシ基、塩素原子、フッ素原子などのハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、ニトロ基又はシアノ基で置換されていてもよい）アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール）、ニトロ基等が挙げられる。Bで表される置換されていてもよい複素環基の好ましい例としては例えば、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニルのような5又は6員の含窒素複素環基が挙げられる。特に、イミダゾリル、1,2,4-トリアゾリル、ビリジル等が好ましく、イミダゾリルがもっとも好ましい。これらの複素環基はさらに1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ等のC₁₋₄アルコキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）又は1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC₁₋₄アルキル）で置換されていてもよい。置換基の数は1～3個である。

【0009】XまたはYで示される「2価の基」としては、例えばオキソ基で置換されていてもよい2価の低級脂肪族基、-NR'-（R'は前記と同意義を示す）、-O-、-S-、-COO-、-COS-、-CONR'-（R'は前記と同意義を示す）、-SO-、-SO₂-、-N=N-、または酸素、窒素および硫黄原子から選ばれた1又は2個の原子を介した低級アルキレンなどが挙げられる。R'は、水素原子またはたとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等のC₁₋₄アルキ

7

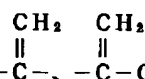
ル基等の低級アルキル基を示す。該「オキソ基で置換されていてもよい2個の低級脂肪族基」としては例えば、
 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH^*$



8

* $(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、

【化8】



などのオキソ基1個で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレンまたは C_{2-6} アルキニレン基などが挙げられる。該「酸素、窒素および硫黄原子から選ばれる1又は2個の原子を介した低級アルキレン」としては、例えば $-CH_2O-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-SCH_2S-$ 、 $-SCH_2CH_2S-$ 、 $-OCH_2CH_2NH-$ 、 $-OCH_2CH_2S-$ 、 $-SCH_2CH_2NH-$ などの酸素、窒素および硫黄原子から選ばれる1又は2個の原子を介する C_{1-4} アルキレン基などが挙げられる。Rで示される「置換されていてもよい環状炭化水素基」における環状炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基などが挙げられる。

【0010】該飽和脂環式炭化水素基としては、炭素数3~12のもの(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスクロ〔3.2.2〕ノニル、ビスクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスクロ〔4.3.1〕デシルなどの単環式もしくは二環式の C_{3-12} シクロアルキル基など)が挙げられ、好ましくは、炭素数5~6の飽和脂環式炭化水素基などが挙げられる。該不飽和脂環式炭化水素基としては、炭素数3~12のもの(例、1-シクロプロペニル、2-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、2-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどの C_{3-12} シクロアルケニル基など、また、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル、2,4-シクロヘプタジエニルなどの C_{3-12} シクロアルカジエニル基など)が挙げられる。該芳香族炭化水素基としては、単環式または縮合多※50

10※環式の炭素数6~14の芳香族炭化水素環基などが挙げられる。該芳香族炭化水素環基としては、例えば、フェニル、1-または2-ナフチル、1-、2-または9-アントリル、1-、2-、3-、4-または9-フェナントリル、1-、2-、4-、5-または6-アズレニル、アセナフチレニルなど炭素数6~14のものが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの C_{6-10} アリールが好ましく、フェニルがもっと好ましい。

【0011】Rで示される「置換されていてもよい環状炭化水素基」における環状炭化水素基は、置換可能な位置に、任意の置換基を1~3個有していてもよい。該置換基としては、(1)置換されていてもよい低級アルキル基、(2)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(3)置換されていてもよいアリール基、(4)置換されていてもよい低級シクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、(5)エステル化されていてもよいカルボキシ基、(6)置換されていてもよいカルバモイル基、(7)置換されていてもよいアミノ基、(8)置換されていてもよい水酸基、(9)置換されていてもよいチオール(メルカプト)基、(10)アシル基、(11)ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、(12)ニトロ、(13)シアノなどが挙げられる。該置換されていてもよい低級アルキル基(1)の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等の C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。該置換されていてもよい低級アルコキシ基(2)の低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基などが挙げられる。

【0012】該低級アルキル基(1)および低級アルコキシ基(2)は、置換基を置換可能な位置に1~3個有していてもよく、該置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、低級(C_{1-3})アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基

(3)のアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆₋₁₄のアリール基が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該置換されていてもよい低級シクロアルキル基(4)のシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃₋₇シクロアルキル基等が挙げられる。該置換されていてもよい低級シクロアルケニル基(4)のシクロアルケニル基としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC₃₋₆シクロアルケニル基等が挙げられる。該アリール基(3)、低級シクロアルキル基(4)もしくは低級シクロアルケニル基(4)は、置換可能な位置に、任意の置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、該置換基としては、アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁₋₃アルコキシ)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等のC₁₋₃アルキル)、アミノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基等が挙げられる。

【0013】該エステル化されていてもよいカルボキシル(5)としては、カルボキシル基、(低級(C₁₋₆)アルコキシ)カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert.-ブトキシカルボニル、sec.-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、tert.-ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど)、(C₆₋₁₀アリール)オキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルなど)、(C₇₋₁₀アラルキル)オキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなどの(フェニル-C₁₋₄アルキルオキシ)カルボニルなど)などが挙げられる。なかでもカルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが好ましい。

【0014】該置換されていてもよいカルバモイル基(6)および置換されていてもよいアミノ基(7)の置換基としては、例えば、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなど)、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよいC₇₋₁₂アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなどのフェニル-C₁₋₄アルキル、ナフチル-C₁₋₂アルキルな

ど)、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル、1-ナフトレンスルホニル、2-ナフトレンスルホニルなど)などが挙げられ、これらの置換基が同一又は異なって1個又は2個置換されていてもよい。該置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換されていてもよいC₇₋₁₂アラルキル基および置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル基における置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁₋₄アルコキシ)、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等のC₁₋₄アルキル)、ニトロ基などが挙げられ、これらが1ないし5個置換していてもよい。また、置換されていてもよいアミノ基(7)は、窒素原子上の2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、たとえば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなどが挙げられる。

【0015】該置換されていてもよい水酸基(8)および置換されていてもよいチオール基(9)における置換基としては、例えば、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなど)、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよいC₇₋₁₂アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなどのフェニル-C₁₋₄アルキル、ナフチル-C₁₋₂アルキルなど)などが挙げられる。該C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基およびC₇₋₁₂アラルキル基は、置換可能な任意の位置に1~5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁₋₄アルコキシ)、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等のC₁₋₄アルキル)、ニトロ、アミノ、シアノ等が挙げられる。

【0016】該アシル基(10)としては、例えば、ホルミル、置換されていてもよい炭化水素基で置換されたカルボニル基、置換されていてもよい炭化水素基で置換されたスルフィニル基、置換されていてもよい炭化水素

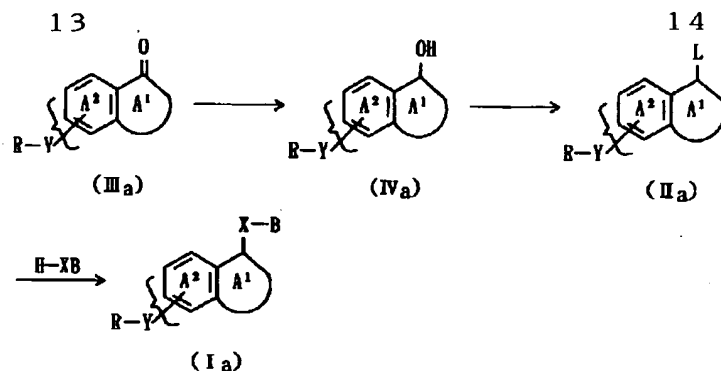
基で置換されたスルホニル基などが挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、置換されていてもよいC₇₋₁₂アラルキル基（例、フェニル-C₁₋₄アルキル、ナフチル-C₁₋₂アルキルなど）などが挙げられる。すなわち該アシル基としては、ホルミル基、（C₁₋₆アルキル）カルボニル基、（C₃₋₆シクロアルキル）カルボニル基、（C₆₋₁₀アリール）カルボニル基、（C₇₋₁₂アラルキル）カルボニル基、（C₁₋₆アルキル）スルフィニル基、（C₃₋₆シクロアルキル）スルフィニル基、（C₆₋₁₀アリール）スルフィニル基、（C₇₋₁₂アラルキル）スルフィニル基、（C₁₋₆アルキル）スルホニル基、（C₃₋₆シクロアルキル）スルホニル基、（C₆₋₁₀アリール）スルホニル基、（C₇₋₁₂アラルキル）スルホニル基が挙げられる。これらのアシル基は置換可能な任意の位置に1〜5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどのC₁₋₄アルコキシ基）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどのC₁₋₄アルキル基）が挙げられる。

【0017】Rが置換されていてもよい芳香族炭化水素基である場合に、該芳香族炭化水素基が有する置換基の好ましい例としては例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC₁₋₃アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどのC₁₋₃アルコキシ基、塩素原子、フッ素原子などのハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基などが挙げられる。これらの置換基の数は1〜5個である。該C₁₋₃アルキル及びC₁₋₃アルコキシ基は置換可能な位置に1〜3個のハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素）を有していてもよい。A²環及びA¹環は、置換可能な位置に、任意の置換基を1〜3個有していてもよく、該置換基としては、1〜3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁₋₄アルコキシ、たとえばトリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ等のハロ

ゲノ-C₁₋₄アルコキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1〜5個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC₁₋₄アルキル、たとえばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール）、シアノ基、ニトロ基等が挙げられる。

10 【0018】本発明の一般式（I）で表わされる縮合ベンゼン誘導体は、塩を形成していてもよく、該塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など）等のほか、塩基との塩（たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩）を形成していてもよい。尚、一般式（I）で表わされる縮合ベンゼン誘導体またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め以下化合物（I）と称する。本発明化合物（I）は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有するが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれも本発明に包含される。化合物（I）は、例えば以下に示される方法等によって製造される。以下にその反応式の略図を示すが、略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。また、後述の化合物（Ia）、（Ib）、（Ic）及び（Id）はいずれも本発明の化合物（I）に含まれる化合物である。原料化合物及び合成中間体は、遊離体のほか化合物（I）と同様の塩として用いてもよく、また反応混合液のままあるいは公知の手段に従って単離した後に反応に供してもよい。

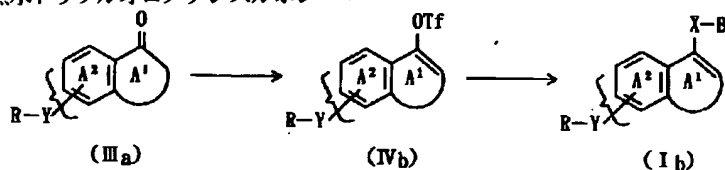
【化9】



まずケトン化合物 (IIIa) を還元反応に付すことにより化合物 (IVa) を合成する。使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリセーブチルホウ素リチウムなどが用いられる。還元剤の使用量は通常化合物 (IIIa) 1 モルに対して、約 1~4 モル、好ましくは約 1 モルである。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、メタノールなどのアルコール類、ヘキサン、トルエンなどの炭化水素類が好ましい。反応時間は用いる還元剤の活性及び量によって異なるが、通常 30 分間~24 時間、好ましく 30 分間~10 時間である。反応温度は通常 -78℃~30℃ である。ついで化合物 (IVa) と例えば塩化チオニル、無水トリフルオロメタンスルホン *

* 酸、カルボニルジイミダゾールなどの試薬と反応させることにより化合物 (IIa) を合成できる。試薬の使用量は通常化合物 (IVa) 1 モルに対して、約 1~5 モルである。本反応に用いられる溶媒としては例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素などが挙げられる。反応時間は通常 1 時間~24 時間である。反応温度は通常 -78℃~30℃ である。ついで化合物 (IIa) と XB とを反応させることにより化合物 (Ia) を合成できる。XB の使用量は化合物 (IIa) 1 モルに対して、約 1~10 モルである。本反応は通常反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては例えば N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素などがあげられる。反応時間は通常 1 時間~24 時間である。

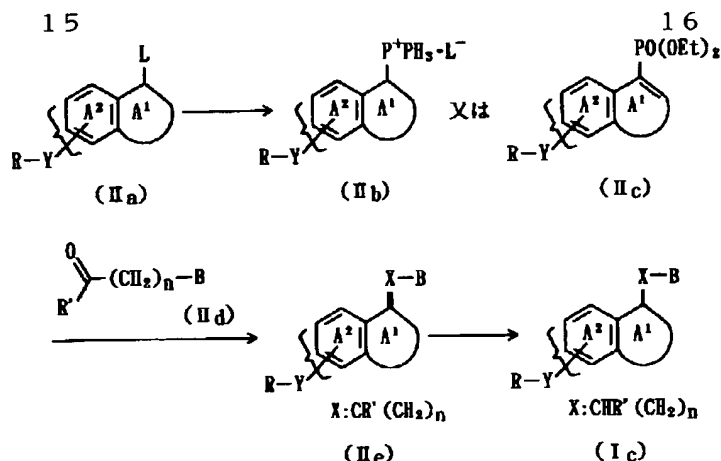
【化10】



化合物 (IIIa) を塩基の存在下無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより化合物 (IVb) (式中、Tf はトリフルオロメタンスルホニルを示す。) を合成する。無水トリフルオロメタンスルホン酸の使用量は化合物 (IIIa) 1 モルに対して、通常約 1~3 モルである。本反応に用いられる溶媒としては例えば、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフランなどのエーテル類などが挙げられる。塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンなどが挙げられる。塩基の使用量は化合物 *

* (IIIa) 1 モルに対して、通常 1~10 モルである。反応温度は -78℃~30℃ である。ついで化合物 (IVb) を求核置換反応またはパラジウムなどの遷移金属を用いた炭素-炭素結合生成反応に付して、化合物 (Ib) を合成することができる。この反応は自体公知の方法、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 38 巻、2463~2471 頁 (1995) などに記載の方法またはこれらに準じた方法により行うことができる。

【化11】

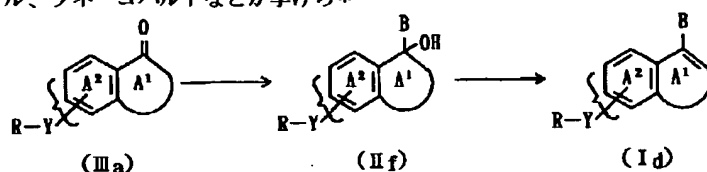


まず化合物 (IIa) をトリフェニルホスフィンまたはりん酸トリエチルで処理して化合物 (IIb) 及び (IIc) を合成する。ついで化合物 (IIb) 又は (IIc) を化合物 (Id) (R' は水素または低級アルキルを示す。) とウィッティッヒ型 (例えばウィッティッヒ反応、ホーナー・エモンズ反応など) の反応を行なうことにより化合物 (Ie) を合成できる。この反応は自体公知の方法、例えば Berichte. 87, 1318 (1954) などに記載の方法またはこれらに準じた方法によって行うことができる。

【0019】 ついで化合物 (Ie) を還元反応に付して、化合物 (Ic) を合成することができる。該還元反応は接触還元剤および水素存在下、無溶媒または適切な溶媒中で行われる。化合物 (Ie) 1 モルに対し接触還元剤を通常約 0.01~500 重量%、好ましくは約 0.01~250 重量% 用いるのが好ましい。接触還元剤としては、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどが挙げら*

れる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、メタノール、エタノール、バロバノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸エチルなどのエステル類、ギ酸、酢酸などの有機酸類などが用いられ、これらは単独または二種以上の混合溶媒として用いられる。用いる還元剤の活性および量によって異なるが、反応時間は通常 0.5 時間~24 時間、好ましくは 0.5 時間~5 時間である。反応温度は通常 0~120℃、好ましくは 10~70℃ である。

【化12】

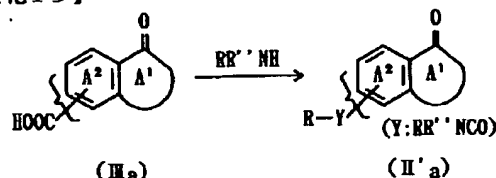


まず適当な溶媒中ケトン化合物 (IIIa) を求核剤と共に 1,2 付加反応に付して、化合物 (II'f) を合成する。求核剤としては例えば有機金属化合物 (例えばグリニャール試薬、有機リチウム試薬など) が用いられる。求核剤の使用量は化合物 (IIIa) 1 モルに対して、通常 1~5 モルである。反応に用いられる溶媒としては例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ヘキサン、トルエンなどの炭化水素類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。反応時間は通常 1 時間~24 時間である。反応温度は通常 -78℃~30℃ である。ついで化合物 (II'f) を脱水反応に付して化合物 (I'd) を合成することができる。本反応は例えば酢酸などの有機酸類、トルエンなどの炭化水素

※類などを溶媒とし、硫酸を用いて行なうことができる。反応温度は 0℃~溶媒の沸点の範囲であるが、0~100℃ が一般的である。反応時間は通常 1 時間~24 時間である。

【0020】

【化13】



出発物質であるケトン化合物 (II'a) は、自体公知の反

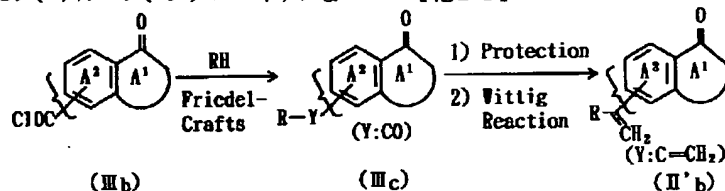
17

応を用いて合成することができる。例えばYがアミド結合(II'a)の場合、カルボン酸またはカルボン酸の反応性誘導体(IIIa)(例えば、酸ハライド、混合酸無水物、カルボニルイミダゾール、フェニルエステルなど活性化エステル類など)をアミン化合物 $RR''NH$ (R'' は水素、低級アルキルを示す)と塩基(例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの三級アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)の存在下に縮合させて合成できる。その際、カルボン酸とアミンの反応では縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、りん酸ジエチル、ジフェニルりん酸アジド、BOPクロリド、三塩化りんなどのりん化合物など)を適宜用いる。アミン化合物 $RR''NH$ の使用量は化合物(IIIa)1モルに対し通常約1~5モル、好ましくは約1~2.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンな*

18

*どの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類などの溶媒もしくは混合溶媒などが好ましい。カルボン酸の反応性誘導体として酸ハロゲン化物を用いる場合は、放出されるハロゲン化水素を反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、例えばピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、例えばトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが好ましく用いられる。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常30分~24時間、好ましくは30分~4時間である。反応温度は通常0~100℃、好ましくは0~70℃である。

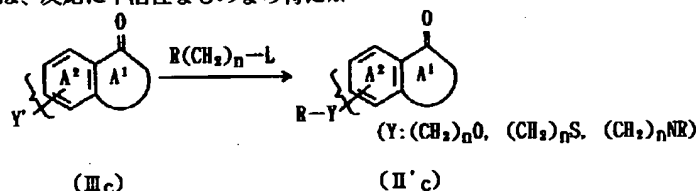
【化14】



Chemical and Pharmaceutical Bulletin., 26, 1776 (1978)に記載の方法により、カルボキシル基の反応性誘導体例えば(IIIb)をRHとフリーデル・クラフト反応に付すことによりYがカルボニル基である化合物(IIIc)を合成できる。反応は化合物(IIIb)1モルに対して通常ルイス酸1~5モル(例えば、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化スズ、塩化アンチモン、塩化チタン、三弗化ホウ素、硫酸など)の存在下で行われる。この時用いる溶媒は、反応に不活性なものなら特に※

※限定されないが、例えば二硫化炭素やハロゲン化炭化水素などが汎用される。ベンゼンやトルエンなど反応基質をそのまま溶媒として用いてもよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点の範囲であるが、20~80℃が一般的である。さらに化合物(IIIc)を前記のウィッティッヒ型の反応に付すことによりアルキリデンの化合物(II'b)を合成できる。

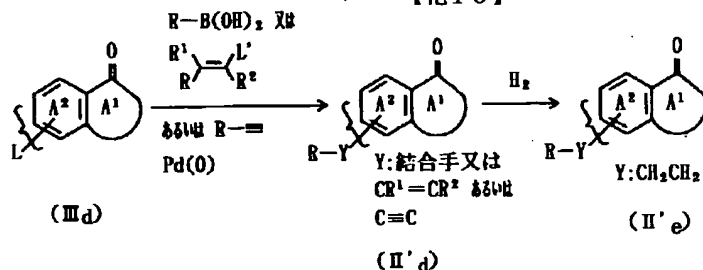
【化15】



; nは0又は1を示す)結合(II'c)の場合で、nが0である場合は、Chemical and Pharmaceutical Bulletin., 26, 2475 (1978)に記載の方法により、アミノ、ヒドロキシ、チオール基をもつ化合物(IIIc)(Y'はアミノ基、ヒドロキシ基、チオール基を示す)をブロモベンゼン類と銅触媒存在下にウーリマン反応(Ann. 332, 38 (1904))に付すことにより、または塩化ジフェニルヨードニウム類と反応させる★50

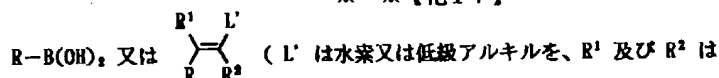
★ことによりYが $NR(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$ または $S(CH_2)_n$ である化合物(II'c)(式中、Yは $(CH_2)_nO$, $(CH_2)_nS$ または $(CH_2)_nNR$ を示す。)を合成することができる。nが1である化合物(II'c)は化合物(IIIc)を塩基(例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの三級アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなど)の存在下に化合物

R(CH₂)_n-Lを用いてアルキル化反応することにより *【0021】
合成できる。 *【化16】



化合物(III'd)を

※ ※【化17】



低級アルキルを示す)あるいはR≡と例えばグリニヤール反応(例えば、Comptes Rendus. 130, 1322 (1900)に記載の方法またはこれらに準じた方法)、遷移金属(例えば、パラジウム触媒を用いたヘック反応、鈴木反応など)を用いた炭素-炭素結合生成反応(例えば、精密有機合成(実験マニュアル)改正第2版214~223頁に記載の方法またはこれらに準じた方法)などによりYが結合手である化合物(II'd)を合成できる。同様に、化合物(III'd)をエチレンやアセチレン化合物と遷移金属(例えば、パラジウム触媒を用いたヘック反応(Journal of Organic Chemistry. 37, 2320 (1972))、鈴木反応(Tetrahedron 1994, 50, 2003)など)を用いた炭素-炭素結合生成反応を行うことによりYが-CR¹=CR²-あるいは-C≡C-である化合物(II'd)を合成することができ、これを引き続いて常法により水素添加反応を行うことによりYがエチレン基の化合物(II'e)を合成できる。上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。また、上記各反応において、反応に供される化合物またはその塩において、反応に関与しないアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基に対して、保護基を用いてもよく、保護基の付加、除去は公知の手段により行うことができる。

【0022】アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、C₁-6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルカルボニル、C₁-6アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C₇-10アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル-C₁-4アルキルオキシカル

★ボニルなど)、トリチル、フタロイルまたはN,N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、C₁-6アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、C₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert.-ブチルなど)、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、C₁-6アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0023】ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、C₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert.-ブチルなど)、フェニル、C₇-10アラルキル(例えば、ベンジルなどのフェニル-C₁-4アルキルなど)、ホルミル、C₁-6アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、(C₇-10アラルキルオキシ)カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル-C₁-4アルキルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルなど)、フェニル、C₇-10アラルキル(例えば、ベンジルなどのフェニル-C₁-4アルキルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン

21

酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。なお、化合物(Ⅰ)がジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(Ⅰ)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離することができる。化合物(Ⅰ)が、塩基性基を含む場合、自体公知の方法により、酸付加塩とすることができる。

【0024】本発明の化合物(Ⅰ)は医薬として優れた効果を有しており、特にステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼに対し優れた阻害活性を有する。化合物(Ⅰ)は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト)に対して、例えば(1)悪性腫瘍(例えば、前立腺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、胃癌など)の原発癌、およびこれらの転移、再発、(2)それらの癌に伴う諸症状(例えば、痛み、悪液質など)、(3)前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群などのような各種疾病の治療および予防薬として有用である。本発明の化合物(Ⅰ)は、単剤で使用しても優れた効果を示すが、さらに他の医薬製剤および療法と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。併用剤としてはたとえば性ホルモン剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物アルカロイド、免疫療法剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。性ホルモン剤として、例えばホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、抗エストロゲン(例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど)、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチミド、LH-RHアゴニスト(例えば、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュウアロレリンなど)、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、LH-RHアンタゴニスト(例えば、セトロレリックス、ガニレリックス、アザリンBなど)、アロマターゼ阻害薬(例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど)、5 α -レダクターゼ阻害薬(例えばフィナステリドなど)、抗アンドロゲン薬(例えば、フルタミド、ビカルタミドなど)、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤(例えば、リアロゾールなど)などが挙げられる。

【0025】アルキル化剤として、例えばナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテバ、カルボコン、トシル酸インプロス

22

ルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ビボプロマン、エトグルシド、カルボアラチン、シスアラチン、ミボアラチン、ネダアラチン、オキサリアラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジプロスピジウム、フォテムスチン、アレドニムスチン、アミテバ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンシラマーなどが挙げられる。代謝拮抗剤として、例えばメルカプトプリン、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤(例えば、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、フルツロン、ネオフルツロンなど)、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチンなどが挙げられる。

【0026】抗癌性抗生物質として、例えばアクチノマイシンド、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA₃、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペアロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ビラルビシン、塩酸エビルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロンなどが挙げられる。植物アルカロイドとして、例えばエトボシド、リン酸エトボシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニボシド、バクリタキセル、ビノレルビンなどが挙げられる。免疫療法剤(BRM)として、例えばビシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムバルブム、レバミソール、ポリサッカライドK、アロコダゾールなどが挙げられる。その他、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、ドキソルビシン、プロトボルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトボルフィリン・ナトリウム、トボイソメラーゼI阻害薬(例えば、イリノテカンなど)、トボイソメラーゼII阻害薬、分化誘導薬(例えば、レチノイド、ビタミンD類など)、増殖因子阻害薬(例えば、スラミンなど)、 α -ブロッカー(例えば塩酸タムスロシンなど)、血管新生阻害薬なども用いることができる。また本発明の化合物(Ⅰ)を投与する化学療法とともに、たとえば除癌術を含む手術、温熱療法、放射線療法など化学療法以外

の療法を併用することもできる。

【0027】医薬的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤；液状製剤における溶剤、分散剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして適宜適量配合される。また必要に応じて、常法にしたがって防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。増粘剤の好適な例としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体などが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マルクゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。分散剤の好適な例としては、例えば、ツイーン(Tween) 80、HCO 60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸クセリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコー

ル、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0028】本発明の医薬製剤は、常法に従って製造することができ、製剤中の化合物(I)の含有割合は通常0.1~100% (w/w)である。具体例を以下に示す。

(1)錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤：化合物(I)に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成型し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のためのコーティングを行うことにより製造することができる。

(2)注射剤：化合物(I)を、例えば分散剤、保存剤、等張化剤などと共に水性注射剤として、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤として成型することにより製造することができる。

(3)座剤：化合物(I)を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。このような組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド(例えば、カカオ脂、ウィテapol類など)、中級脂肪酸(例えば、ミグリオール類など)、あるいは植物油(例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。これらの製剤における化合物(I)の配合割合は、製剤の種類により異なるが、通常0.01~50%配合される。

【0029】前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数などにより変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の固形腫瘍患者(例えば、前立腺癌患者)に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物(I)の有効量として、通常、約0.001ないし約500mg/kg体重、好ましくは、約0.1ないし約40mg/kg体重、さらに好ましくは、約0.5ないし約20mg/kg体重であるが、非経口投与の場合や他の抗癌剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間および間隔などの状況によって決定されるものであり、医者の判断によって随時変更が可能である。前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内および腹腔内などへの投与を含む。前記医薬製

25

剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与などの方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日1ないし3回）に分割して特にすることが望ましい。また、徐放性の製剤として投与すること、長時間かけて点滴静注することも可能である。

【0030】

【発明の実施の形態】本発明はさらに下記の実施例、製剤例、試験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。実施例中の略号は次の意味を有する。

s: シングレット, d: ダブレット, t: トリアレット,
q: クワルテット, dd: ダブルダブレット, dt: ダブル
トリアレット, ■: マルチレット, br: 幅広い, J: カ
ップリング定数, 室温: 0~30℃, DMF: N, N-
ジメチルホルムアミド, THF: テトラヒドロフラン。

製剤例1

カプセル剤

(1) 実施例5で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg

1カプセル 180mg

上記(1)、(2)及び(3)の全量と5mgの(4)

26

を混和した後、顆粒化し、これに残りの(4)を5mg加えて、全体をゼラチンカプセルに封入した。

【0031】製剤例2

錠剤

(1) 実施例5で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg
(4) 微結晶セルロース	30mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5mg

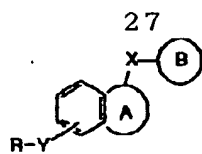
1錠 230mg

上記(1)、(2)及び(3)の全量と20mgの(4)及び2.5mgの(5)を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの(4)を10mgおよび(5)を2.5mg加えて加圧成型し、錠剤とした。




































【0032】

【表1】




































20



実施例		X		Y	R	塩
1		OCO		結合		
2		結合		結合		
3		結合		結合		HCl
4		結合		結合		
5		結合		結合		フマル酸
6		結合		結合		
7		結合		結合		フマル酸
8		結合		結合		
9		結合		結合		フマル酸
10		結合		結合		
11		結合		結合		フマル酸
12		結合		結合		
13		結合		結合		フマル酸


















実施例		X		Y	R	塩
14		結合		0		
15		結合		0		
16		結合		0		フマル酸
17		結合		0		
18		結合		0		フマル酸
19		結合		0		
20		結合		0		フマル酸
21		結合		0		
22		結合		0		フマル酸
23		結合		0		
24		結合		0		フマル酸

31

実施例		X		Y	R	塩
25		結合		CO		
26		結合		CO		フマル酸
27		結合		CO		
28		結合		CO		フマル酸
29		結合		CO		
30		結合		OCH ₂		
31		結合		OCH ₂		フマル酸
32		結合		OCH ₂		
33		結合		OCH ₂		
34		結合		OCH ₂		フマル酸
35		結合		OCH ₂		

33

34

実施例		X		Y	R	塩
36		結合		OCH ₂		
37		結合		OCH ₂		
38		結合		OCH ₂		
39		結合		O		
40		結合		OCH ₂		

【0033】

【実施例】

実施例1

5-シクロヘキシル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)カルボニルオキシインダンの製造

J. Med. Chem., 15, 1297 (1972) に記載の方法により得られる5-シクロヘキシル-1-インダノール (1.0 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に1, 1-カルボニルジイミダゾール (953 mg) を加えて反応液を2時間還流させた。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去して無色固体の5-シクロヘキシル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)カルボニルオキシインダン (1.44 g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20-1.53(6H, m), 1.65-1.95(4H, m), 2.31(1H, m), 2.45-2.70(2H, m), 2.92(1H, m), 3.18(1H, m), 6.38(1H, dd, J=2.8, 6.6Hz), 7.04(1H, t, J=1.4Hz), 7.04-7.20(2H, m), 7.40(1H, t, J=1.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 8.11(1H, s).

実施例2

5-シクロヘキシル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダンの製造 5-シクロヘキシル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)カルボニルオキシインダン (1.29 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液にイミダゾール (2.67 g) および油性水素化ナトリウム (20 mg) を加えて100℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=30:1) にて精製してワックス状の5-シクロヘキシル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン (569 mg) を得た。

* イル)インダン (569 mg) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20-2.00(10H, m), 2.18(1H, m), 2.51(1H, m), 2.68(1H, m), 2.85-3.20(2H, m), 5.62(1H, t, J=7.0Hz), 6.83(1H, t, J=1.2Hz), 6.98-7.12(3H, m), 7.18(1H, s), 7.51(1H, s).

【0034】実施例3

5-シクロヘキシル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・塩酸塩の製造

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フェニルインダン (528 mg) の酢酸エチル溶液に2規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、生じた結晶をろ別後、エーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の5-シクロヘキシル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・塩酸塩 (125 mg) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20-2.00(10H, m), 2.25(1H, m), 2.55(1H, m), 2.83(1H, m), 3.00-3.20(2H, m), 5.93(1H, dd, J=4.0, 7.0Hz), 7.04(1H, t, J=1.6Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.24(1H, s), 7.40(1H, s), 8.66(1H, s).

【0035】実施例4

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フェニルインダンの製造

5-ブromo-1-インダノン (2.11 g)、フェニルほう酸 (1.586 g)、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム(0) (1.0 g) およびジメトキシエタン (30 ml) の混合物に2M炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、反応液を15時間還流させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジクロロメタン: 酢酸エチル=10:2:1) にて精製し、シクロヘキサンから再結晶して無色結晶の5-フェニル-1-インダノン (1.664 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.75(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.21(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.39-7.52(3H, m), 7.57-7.70(4H, m), 7.83(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

5-フェニル-1-インダノン (1.0 g) のメタノール (10 ml) -テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に水素化ほう素ナトリウム (183 mg) を加え、反応液を30分間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をショートカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、シクロヘキサンから再結晶して無色結晶の5-フェニル-1-インダノール (997 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(1H, m), 2.55(1H, m), 2.89(1H, m), 3.13(1H, m), 5.30(1H, dd, $J=5.2, 7.0\text{Hz}$), 7.30-7.50(6H, m), 7.53-7.62(2H, m).

5-フェニル-1-インダノール (897 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に塩化チオニル (2.03 g) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下し、滴下後1時間還流させた。反応液を濃縮し残渣をDMF (25 ml) に溶解させ、イミダゾール (2.90 g) を加えて100°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=50:1) にて精製してワックス状の1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フェニルインダン (578 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.28(1H, m), 2.76(1H, m), 3.01(1H, m), 3.20(1H, m), 5.72(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.89(1H, s), 7.10(1H, s), 7.18(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.50(4H, m), 7.53-7.65(4H, m).

【0036】実施例5

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フェニルインダン・フマル酸塩の製造

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フェニルインダン (578 mg) の酢酸エチル溶液にフマル酸 (232 mg) のメタノール溶液を加え、溶媒を濃縮し残渣を酢酸エチル-エーテルから結晶化させ、ろ別後、エーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フェニルインダン・フマル酸塩 (642 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.26(1H, m), 2.70(1H, m), 3.00(1H, m), 3.20(1H, m), 5.87(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.62(2H, s), 6.94(1H, s), 7.10(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.12(1H, s), 7.30-7.53(4H, m), 7.60-7.70(3H, m), 7.80(1H, s).

以下実施例6~13の化合物を実施例4および実施例5と同様の方法で合成した。

実施例6

5-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.27(1H, m), 2.76(1H, m), 2.93-3.27(2H, m), 5.71(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.87(1H, t, $J=1.2\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 7.10-7.20(3H, m), 7.41(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$),

7.48-7.60(4H, m).

【0037】実施例7

5-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.22(1H, m), 2.68(1H, m), 3.02(1H, m), 3.23(1H, s), 5.86(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.62(2H, s), 6.94(1H, s), 7.09(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.12(1H, s), 7.29(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.70(2H, dd, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 7.78(1H, s).

10 実施例8

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(4-メチルフェニル)インダン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.26(1H, m), 2.40(3H, s), 2.75(1H, m), 3.00(1H, m), 3.18(1H, m), 5.70(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.87(1H, s), 7.09(1H, s), 7.16(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40-7.58(5H, m).

実施例9

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(4-メチルフェニル)インダン・フマル酸塩

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.27(1H, m), 2.34(3H, s), 2.69(1H, m), 2.99(1H, m), 3.20(1H, m), 5.85(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.62(2H, s), 6.94(1H, s), 7.08(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.26(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43-7.64(4H, m), 7.78(1H, s).

【0038】実施例10

5-(4-クロロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.26(1H, m), 2.77(1H, m), 3.07(1H, m), 3.18(1H, m), 5.71(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.87(1H, t, $J=1.2\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 7.18(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38-7.60(7H, m).

実施例11

5-(4-クロロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩

40 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.27(1H, m), 2.70(1H, m), 3.01(1H, m), 3.20(1H, m), 5.88(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.63(2H, s), 6.95(1H, s), 7.08-7.17(2H, m), 7.46-7.58(3H, m), 7.65(1H, s), 7.69(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.81(1H, s).

実施例12

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)インダン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.25(1H, m), 2.75(1H, m), 3.04(1H, m), 3.18(1H, m), 3.86(3H, s), 5.71(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.88(1H, s), 6.99(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 7.16(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.60(4H, m).

【0039】実施例13

50 1-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)

インダン・フマル酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.26(1H, m), 2.69(1H, m), 3.00(1H, m), 3.18(1H, m), 3.80(3H, s), 5.85(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.63(2H, s), 6.94(1H, s), 7.02(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11(1H, s), 7.45(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55-7.65(3H, m), 7.79(1H, s).

実施例14

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシインダンの製造

Chem. Pharm. Bull., 26, 2475 (1978) に記載の方法により得られる4-フェノキシ-1-インダノン (1.50 g) のメタノール (20 ml) -テトラヒドロフラン (10ml) 溶液に水素化ほう素ナトリウム (255 mg) を加え、反応液を30分間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去して油状物の4-フェノキシ-1-インダノール (1.51 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (1H, br), 1.96 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.97 (1H, m), 5.29 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.80-7.12 (4H, m), 7.20-7.39 (4H, m). 4-フェノキシ-1-インダノール (1.50 g) のジクロロメタン (25 ml) 溶液に塩化チオニル (3.16 g) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下し、滴下後1時間還流させた。反応液を濃縮し残渣をDMF (25 ml) に溶解させ、イミダゾール (4.51g) を加えて100℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 50:1) にて精製し、ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶して無色結晶の1-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシインダン (1.34 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23(1H, m), 2.71(1H, m), 2.87(1H, m), 3.09(1H, m), 5.70(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.80-7.40(10H, m), 7.55(1H, s).

以下実施例15~24の化合物を実施例14および実施例5と同様の方法で合成した。

【0040】実施例15

4-(4-フルオロフェノキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24(1H, m), 2.72(1H, m), 2.92(1H, m), 3.10(1H, m), 5.70(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.77-7.10(8H, m), 7.19(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.87-7.07(4H, m), 7.55(1H, s).

実施例16

4-(4-フルオロフェノキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.22(1H, m), 2.65(1H, m), 2.77(1H, m), 3.04(1H, m), 5.87 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.62(2H, s), 6.81(2H, dd, $J=3.8, 8.0\text{Hz}$), 6.93(1H, s), 7.00-7.14(3H, m), 7.16-7.30(3H, m), 7.77 (1H, s).

実施例17

4-(3-クロロフェノキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23(1H, m), 2.60-3.15(3H, m), 5.71 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.80-7.32(9H, m), 7.55(1H, s).

【0041】実施例18

4-(3-クロロフェノキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23(1H, m), 2.58-3.15(3H, m), 5.89(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.63(2H, s), 6.85-7.45(9H, m), 7.75(1H, s).

実施例19

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(3-メチルフェノキシ)インダン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23(1H, m), 2.34(3H, s), 2.71(1H, m), 2.89(1H, m), 3.08(1H, m), 5.70(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.75-6.96(6H, m), 7.09(1H, s), 7.15-7.25(2H, m), 7.56(1H, s).

実施例20

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(3-メチルフェノキシ)インダン・フマル酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.21(1H, m), 2.29(3H, s), 2.65(1H, m), 2.75(1H, m), 2.98(1H, m), 5.88(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.62(2H, s), 6.73-6.88(4H, m), 6.91-7.00(2H, m), 7.11 (1H, s), 7.23(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.26(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.79(1H, s).

【0042】実施例21

4-(3-クロロフェノキシ)-1-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)インダン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23(1H, m), 2.70-3.20(3H, m), 5.80 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.85-7.02(4H, m), 7.12(1H, m), 7.20-7.33(2H, m), 8.15(2H, s).

実施例22

4-(3-クロロフェノキシ)-1-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)インダン・フマル酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.29(1H, m), 2.70(1H, m), 2.78(1H, m), 3.03(1H, m), 5.99(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.63(2H, s), 6.96(3H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.20(1H, br d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.60(2H, s).

実施例23

4-(3-クロロフェノキシ)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)インダン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47(1H, m), 2.60-3.20(3H, m), 5.95 (1H, dd, $J=6.2, 8.0\text{Hz}$), 6.80-7.12(5H, m), 7.18-7.32(2H, m), 7.99(1H, s), 8.11(1H, s).

【0043】実施例24

4-(3-クロロフェノキシ)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.42(1H, m), 2.65(1H, m), 2.82(1

H, m), 2.99(1H, m), 6.13(1H, t, J=7.0Hz), 6.63(2H, s), 6.95(3H, d, J=7.8Hz), 7.05(1H, m), 7.15-7.32 (2H, m), 7.42(1H, t, J=8.0Hz), 8.01(1H, d, J=3.4Hz), 8.71(1H, d, J=3.4Hz).

実施例25

4-ベンゾイル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダンの製造

Chem. Pharm. Bull., 26, 1776 (1978) に記載の方法により得られる4-ベンゾイル-1-インダノン (2.36 g) のメタノール (15 ml) -テトラヒドロフラン (15ml) 溶液に氷冷下で水素化ほう素ナトリウム (95 mg) を加え、反応液を30分間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジクロロメタン: 酢酸エチル=4: 1: 1) にて精製して無色油状物の4-ベンゾイル-1-インダノール (937 mg) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.80-2.02(2H, m), 2.53(1H, m), 2.95(1H, m), 3.19(1H, m), 5.30(1H, m), 7.30-7.65(6H, m), 7.75-7.82(2H, m).

4-ベンゾイル-1-インダノール (937 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に塩化チオニル (1.87 g) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、滴下後1時間還流させた。反応液を濃縮し残渣をDMF (20 ml) に溶解させ、イミダゾール (2.65g) を加えて100℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=20: 1) にて精製してワックス状の4-ベンゾイル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン (763 mg) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.26(1H, m), 2.75(1H, m), 3.15(1H, m), 3.32(1H, m), 5.73(1H, t, J=7.6Hz), 6.88(1H, s), 7.11(1H, s), 7.25-7.38(2H, m), 7.45-7.67(5H, m), 7.78-7.86(2H, m).

【0044】実施例26

4-ベンゾイル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩の製造

4-ベンゾイル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン (763 mg) の酢酸エチル溶液にフマル酸 (307 mg) のメタノール溶液を加え、溶媒を濃縮し残渣をエーテルから結晶化させ、ろ別後、エーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の4-ベンゾイル-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩 (593 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.25(1H, m), 2.66(1H, m), 3.01(1H, m), 3.18(1H, m), 5.92(1H, t, J=7.4Hz), 6.63(2H, s), 6.97(1H, s), 7.14(1H, s), 7.26(1H, d, J=7.2Hz), 7.38(1H, t, J=7.6Hz), 7.46(1H, d, J=6.8Hz), 7.52-7.78(5H, m), 7.83(1H, s).

以下実施例27および28の化合物を実施例25および実施例26と同様の方法で合成した。

実施例27

4-(4-クロロベンゾイル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.26(1H, m), 2.76(1H, m), 3.13(1H, m), 3.32(1H, m), 5.73(1H, t, J=7.4Hz), 6.87(1H, s), 7.11(1H, s), 7.27-7.40(2H, m), 7.41-7.53(3H, m), 7.59(1H, s), 7.77(2H, d, J=8.6Hz).

実施例28

4-(4-クロロベンゾイル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.22(1H, m), 2.65(1H, m), 2.88-3.30(2H, m), 5.91(1H, t, J=7.2Hz), 6.62(2H, s), 6.95(1H, s), 7.13(1H, s), 7.27(1H, d, J=7.6Hz), 7.38(1H, t, J=7.6Hz), 7.47(1H, d, J=7.6Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, s).

【0045】実施例29

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ビペリジノカルボニルインダンの製造

Chem. Pharm. Bull., 26, 1153 (1978) に記載の方法により得られる4-カルボキシ-1-インダノン (1.76 g) およびビペリジン (1.70 g) のDMF (15 ml) 溶液に氷冷下でシアノりん酸ジエチル (2.45 g) を加え、つづいてトリエチルアミン (3.03 g) を加えて反応液を30分間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1) にて精製して無色油状物の4-ビペリジノカルボニル-1-インダノン (2.519 g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.40-1.80(6H, m), 2.72(2H, dd, J=5.2, 7.0Hz), 3.13(2H, m), 3.28(2H, m), 3.77(2H, m), 7.43(1H, t, J=7.4Hz), 7.50(1H, dd, J=1.8, 7.4Hz), 7.80(1H, d, J=1.6, 7.4Hz).

4-ビペリジノカルボニル-1-インダノン (2.51 g) のメタノール (20 ml) 溶液に氷冷下で水素化ほう素ナトリウム (380 mg) を加え、反応液を30分間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン-ヘキサンから再結晶して無色結晶の4-ビペリジノカルボニル-1-インダノール (1.553 g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.40-1.70(6H, m), 1.95(1H, m), 2.50(1H, m), 2.81(1H, m), 3.03(1H, m), 3.25(2H, m), 3.73(2H, m), 5.27(1H, m), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.28(1H, t, J=7.8Hz), 7.44(1H, d, J=7.8Hz).

4-ビペリジノカルボニル-1-インダノール (700 mg) のジクロロメタン (25 ml) 溶液に塩化チオニル (1.36 g) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、滴下後1時間還流させた。反応液を濃縮し残渣をDMF (20 ml) に溶解させ、イミダゾール (1.94 g) を加えて100℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣

41

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=30：1）にて精製し、エーテルから再結晶して無色結晶の1-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ペリジノカルボニルインダン（249 mg）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.40-1.80 (6H, m), 2.24 (1H, m), 2.73 (1H, m), 1.98 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.28 (2H, m), 3.75 (2H, m), 5.68 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.84 (1H, s), 7.06-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.55 (1H, s).

【0046】実施例30

4-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダンの製造

4-ヒドロキシ-1-インダノン（5.0 g）、ベンジルブロミド（6.93 g）、炭酸カリウム（6.99 g）およびジメチルホルムアミド（50 ml）の混合物を室温で2時間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサンで洗浄して無色結晶の4-ベンジルオキシ-1-インダノン（7.24 mg）を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.69 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.11 (2H, t, J=5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J=1.4, 7.4 Hz), 7.25-7.50 (7H, m). 4-ベンジルオキシ-1-インダノン（3.5 g）のメタノール（10 ml）-テトラヒドロフラン（5 ml）溶液に水素化ほう素ナトリウム（560 mg）を加え、反応液を30分間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化させて無色結晶の4-ベンジルオキシ-1-インダノール（3.267 g）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.74 (1H, brd, J=5.4 Hz), 1.98 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.10 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.26 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.30-7.48 (5H, m).

4-ベンジルオキシ-1-インダノール（1.0 g）のジクロロメタン（20 ml）溶液に塩化チオニル（1.99 g）のジクロロメタン（2 ml）溶液を滴下し、滴下後1時間還流させた。反応液を濃縮し残渣をDMF（20 ml）に溶解させ、イミダゾール（2.83 g）を加えて100℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=20：1）にて精製してワックス状の4-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン（788 mg）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.20 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.16 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.67 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.73 (1H,

42

d, J=7.8 Hz), 6.83 (1H, t, J=1.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.06 (1H, s), 7.19 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

【0047】実施例31

4-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・1.5フマル酸塩の製造

4-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン（788 mg）の酢酸エチル溶液にフマル酸（310 mg）のメタノール溶液を加え、溶媒を濃縮し残渣をエーテルから結晶化させ、ろ別後、エーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の4-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・1.5フマル酸塩（738 mg）を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.22 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.12 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.84 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.63 (3H, s), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.08 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.32-7.52 (6H, m), 7.78 (1H, s).

以下実施例32～35の化合物を実施例30および実施例31と同様の方法で合成した。

実施例32

4-(2-クロロベンジルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.21 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.20 (1H, m), 5.23 (2H, s), 5.69 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.76 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.84 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.26-7.47 (3H, m), 7.50-7.61 (2H, m).

実施例33

4-(3-クロロベンジルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.23 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.18 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.69 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.75 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.84 (1H, t, J=1.2 Hz), 7.07 (1H, s), 7.20 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.50-7.56 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.54 (1H, s).

【0048】実施例34

4-(3-クロロベンジルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン・フマル酸塩

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.23 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.12 (1H, m), 5.19 (2H, s), 5.85 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.63 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.94 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.08 (1H, s), 7.19 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s).

実施例35

4-(4-クロロベンジルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)インダン

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.20 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.17 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.68 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.

74(1H, d, J=7.6Hz), 6.83(1H, t, J=1.2Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 7.07(1H, s), 7.20(1H, t, J=8.0Hz), 7.39(4H, s), 7.54(1H, s).

【0049】実施例36

5-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラリン

5-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトール (1.5 g; 5.9 mmol) のジクロロメタン (25 ml) 溶液に塩化チオニル (2.81 g; 23.6 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、滴下後1時間還流させた。反応液を濃縮し残渣をDMF (20 ml) に溶解させ、イミダゾール (4.016 g; 59 mmol) を加えて100℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=30:1) にて精製し、ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶して乳白色結晶の5-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラリン (1.093 g; 61%) を得た。

mp, 109-110℃ (CH₂Cl₂-hexane).

IR (KBr): 1582, 1492, 1470, 1449, 1314, 1285, 1254 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) d: 1.75-1.93 (2H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 2.85 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.33 (1H, t, J=6.6Hz), 6.52 (1H, d, J=7.8Hz), 6.83 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=7.4Hz), 7.06 (1H, s), 7.10 (1H, t, J=7.8Hz), 7.28-7.50 (6H, m).

元素分析値C₂₀H₂₀N₂Oとして

計算値: C, 78.92; H, 6.62; N, 9.20.

実験値: C, 78.84; H, 6.55; N, 9.16.

実施例37

5-(2-クロロベンジルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラリン

実施例36と同様にして、5-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールの代わりに参考例5で得た5-(2-クロロベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールを用いて、5-(2-クロロベンジルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラリンを得た。

収率 65%.

mp, 103-104℃ (Et₂O).

IR (KBr): 1585, 1462, 1253, 1224, 1074, 1049 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) d: 1.80-2.30 (4H, m), 2.89 (2H, m), 5.19 (2H, s), 5.34 (1H, t, J=6.2Hz), 6.54 (1H, d, J=7.6Hz), 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.2Hz), 7.06 (1H, s), 7.11 (1H, t, J=8.0Hz), 7.25-7.48 (4H, m), 7.60 (1H, m).

元素分析値C₂₀H₁₉ClN₂Oとして

計算値: C, 70.90; H, 5.65; N, 8.27.

実験値: C, 70.84; H, 5.69; N, 8.25.

【0050】実施例38

5-(3-クロロベンジルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラリン

実施例36と同様にして、5-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールの代わりに参考例6で得た5-(3-クロロベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールを用いて5-(3-クロロベンジルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラリンを得た。

収率 53%.

mp, 72-73℃ (Et₂O-hexane).

IR (KBr): 1582, 1470, 1451, 1316, 1266, 1252 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) d: 1.80-2.30 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.34 (1H, t, J=6.2Hz), 6.53 (1H, d, J=7.6Hz), 6.81 (1H, d, J=8.0Hz), 6.83 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.10 (1H, t, J=8.0Hz), 7.30-7.40 (3H, m), 7.46 (2H, s).

元素分析値C₂₀H₁₉ClN₂O・2H₂Oとして

計算値: C, 70.15; H, 5.71; N, 8.18.

実験値: C, 70.32; H, 5.63; N, 8.08.

実施例39

5-フェノキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラリン
参考例8で得られた5-フェノキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールのジクロロメタン (15 ml) 溶液に塩化チオニル (2.0 g; 16.8 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、滴下後1時間還流させた。反応液を濃縮し残渣をDMF (20 ml) に溶解させ、イミダゾール (2.04 g; 30 mmol) を加えて100℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=30:1) にて精製し、エーテル-ヘキサンから再結晶して乳白色結晶の5-フェノキシ-1-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラリン (551 mg; 61%) を得た。

mp, 138-139℃ (Et₂O-hexane).

IR (KBr): 1577, 1489, 1456, 1242, 1211 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) d: 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 2.82 (2H, m), 5.37 (1H, t, J=6.2Hz), 6.68 (1H, d, J=7.6Hz), 6.83 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=7.4Hz), 7.04-7.15 (3H, m), 7.34 (2H, t, J=7.4Hz), 7.49 (1H, s).

元素分析値C₁₉H₁₈N₂Oとして

計算値: C, 78.59; H, 6.25; N, 9.65.

実験値: C, 78.36; H, 6.42; N, 9.49.

【0051】実施例40

7-ベンジルオキシ-3-(3-ピリジル)インデン

窒素雰囲気下、7-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシインデン (1.42 g; 3.8 mmol)、ジエチル-3-ピリジルボラン (6737 mg; 4.5 mmol) およびテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0) (5

00 mg; 0.4 mmol) のジメトキシエタン (20 ml) 溶液に 2M炭酸ナトリウム水溶液 (3.8 ml; 7.6mmol) を加えて 100°C で 15 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: ジクロロメタン=6:2:1) にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して褐色結晶の 7-ベンジルオキシ-3-(3-ピリジル)インデン (480 mg; 42%) を得た。

mp, 108-110°C (AcOEt-hexane).

IR (KBr): 1607, 1586, 1575, 1480, 1463, 1310, 1262, 1245, 1059 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 3.57 (2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.68 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.30-7.55 (7H, m), 7.90 (1H, dt, $J=2.2, 7.6\text{Hz}$), 8.61 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 8.86 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 81.79; H, 5.88; N, 4.54.

実験値: C, 81.95; H, 5.68; N, 4.16.

【0052】参考例1

5-ベンジルオキシ-1-テトラロン

5-ヒドロキシ-1-テトラロン (47, 950 mg; 5.86 mmol)、ベンジブロミド (1.20 g; 7.02 mmol)、炭酸カリウム (1.21 g; 8.77 mmol) およびジメチルホルムアミド (18 ml) の混合物を室温で 24 時間撹拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサンで洗浄して無色油状物の 5-ベンジルオキシ-1-テトラロン (1.50 g; 100%) を得た。

IR (Neat): 1683, 1279, 1262 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.50 (5H, m), 7.68 (1H, dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$).

参考例2

5-(2-クロロベンジルオキシ)-1-テトラロン

参考例1と同様の方法でベンジブロミドの代わりに2-クロロベンジブロミドを用いて5-(2-クロロベンジルオキシ)-1-テトラロンを得た。

収率 89%.

IR (KBr): 1681, 1580, 1478, 1441, 1281, 1262, 1249 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 2.14 (2H, m), 2.64 (2H, dd, $J=5.8, 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.19 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$), 7.20-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J=1.2, 7.8\text{Hz}$).

【0053】参考例3

5-(3-クロロベンジルオキシ)-1-テトラロン

参考例1と同様の方法で3-クロロベンジブロミドを

用いて5-(3-クロロベンジルオキシ)-1-テトラロンを得た。

収率 94%.

IR (KBr): 1679, 1598, 1582, 1478, 1441, 1382, 1285, 1272 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 2.13 (2H, m), 2.64 (2H, dd, $J=5.6, 7.2\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 7.04 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.20-7.35 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.68 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$).

10 参考例4

5-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトール 5-ベンジルオキシ-1-テトラロン (1.5 g; 5.95 mmol) のメタノール (20 ml) 懸濁溶液に水素化ほう素ナトリウム (226 mg; 5.95 mmol) を加え、反応液を 30 分間撹拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサンから結晶化させて無色結晶の 5-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトール (1.513 g; 100%) を得た。

20 IR (KBr): 3367, 1580, 1455, 1262, 1247 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 1.68-2.04 (4H, m), 2.62 (1H, m), 2.87 (1H, dt, $J=4.6, 17.8\text{Hz}$), 4.78 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.26-7.48 (5H, m).

【0054】参考例5

5-(2-クロロベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトール

5-(2-クロロベンジルオキシ)-1-テトラロンを用いて参考例4と同様の反応を行い5-(2-クロロベンジルオキシ)-

30 -1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールを得た。

収率 95%.

IR (Neat): 1583, 1475, 1448, 1257, 1047 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 1.75-2.05 (4H, m), 2.68 (1H, m), 2.90 (1H, m), 4.79 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.07-7.43 (6H, m), 7.58 (1H, m).

参考例6

5-(3-クロロベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトール

5-(3-クロロベンジルオキシ)-1-インダノンを用いて参考例4と同様の反応を行い5-(3-クロロベンジルオキシ)-

40 -1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールを得た。

収率 100%.

IR (Neat): 1583, 1456, 1249 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 1.75-2.05 (4H, m), 2.63 (1H, m), 2.87 (1H, m), 4.79 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.05-7.35 (6H, m), 7.43 (1H, s).

【0055】参考例7

5-フェノキシ-1-テトラロン

5-ヒドロキシ-1-テトラロン (5 g; 31 mmol)、ヨードベンゼン (12.59 g; 62 mmol)、炭酸カリウム (4.259

g; 31 mmol) およびピリジン (50 ml) の混合物を加熱し環流したところで酸化銅 (3.7 g; 46 mmol) を加え12時間環流させた。反応液にトルエン (50 ml) およびメタノール (50 ml) を加え、濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) にて精製して無色結晶の 5-フェノキシ-1-テトラロン (740 mg; 10%) を得た。

IR (KBr): 1685, 1489, 1277, 1240 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 2.11 (2H, quint, $J=6.0\text{Hz}$), 2.66 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.86-7.00 (2H, m), 7.03-7.13 (2H, m), 7.21-7.40 (3H, m), 7.87 (1H, dd, $J=1.2, 7.8\text{Hz}$).

参考例8

5-フェノキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトール 5-フェノキシ-1-テトラロン (740 mg; 3.11 mmol) のメタノール (10 ml) 懸濁溶液に水素化ほう素ナトリウム (150 mg; 3.95 mmol) を加え、反応液を30分間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去して無色油状物の 5-フェノキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールを得た。

IR (Neat): 3271, 1577, 1489, 1456, 1240, 1213 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 1.62-2.03 (4H, m), 2.50-2.88 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.78-6.95 (3H, m), 7.04 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.11-7.40 (4H, m).

【0056】参考例9

7-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメタンスルホンルオキシインデン 30

4-ベンジルオキシ-1-インダノン (1.0 g; 4.2 mmol) および 2,6-ジ-tert-ブチルピリジン (1.04 g; 5.44 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.30 g; 4.6 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下し、滴下後15時間還流させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) にて精製して無色油状物の 7-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメタンスルホンルオキシインデン (1.42 g; 91%) を得た。

IR (Neat): 1575, 1425, 1250, 1210, 1135 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d: 3.47 (2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 5.17 (2H,

s), 6.38 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.25-7.50 (6H, m).

試験例1

ラットステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害活性の測定
ザ・プロステート (The Prostate), Vol.26, 140-150 (1995) に準じて行った。10週齢雄性SDラットより精巣を摘出し、精巣をホモゲナイズした後、遠心分離によりミクロゾームを調製した。最終濃度10nM [$1.2 \times 10^{-3}\text{H}$] -17 α -ヒドロキシプロゲステロン、NADPH溶液、および試験化合物をpH7.4の100nMリン酸緩衝液10 μl に溶かし、10 $\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ のミクロゾームタンパク質を加えて、37 $^{\circ}\text{C}$ で7分インキュベートした。酢酸エチル40 μl を加えて遠心し、上清中の基質および生成物 (アンドロステンジオンおよびテストステロン) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離した。スポットの検出および定量をBAS 2000バイオイメージアナライザーで行った。試験化合物を加えていない時 (対照) の生成物の量を100%として、対照に対し生成物の量を50%抑制させるのに必要な化合物濃度 (IC_{50} 値) を算出した。これらを [表2] に示す。

【表2】

化合物 (実施例番号)	IC_{50} (nM)
5	29
7	36
9	45
14	29
16	22
20	35
32	59
Ketoconazole	160

【0057】

【発明の効果】本発明の化合物又はその塩はステロイドC₁₇₋₂₀リアーゼ阻害活性を有し哺乳動物に対して、例えば悪性腫瘍の原発癌、およびこれらの転移、再発、それらの癌に伴う諸症状、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群などのような各種疾病の治療および予防に有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 D 213/30

C 0 7 D 213/30

233/56

233/56

233/58

233/58

233/61

1 0 3

233/61

1 0 3

249/08

5 1 3

249/08

5 1 3

* NOTICES *

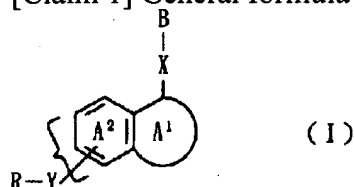
JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula [** 1]



[-- X and Y show a joint hand or a divalent radical for the cyclic-hydrocarbon radical or the heterocycle radical which may be permuted by which R may be permuted in the heterocycle radical by which B may be permuted in the benzene ring by which A2 ring may be further permuted in the cyclic hydrocarbon of 5 by which A1 ring may be permuted further, or 6 members among a formula, respectively.] The condensation benzene derivative come out of and expressed, or its salt.

[Claim 2] The compound according to claim 1 which is the nitrogen-containing heterocycle radical of 5 by which B may be permuted, or 6 members.

[Claim 3] The compound according to claim 1 which is the imidazolyl radical by which B may be permuted.

[Claim 4] The compound according to claim 1 which is the cyclic-hydrocarbon radical by which R may be permuted.

[Claim 5] The compound according to claim 1 which is the phenyl by which R may be permuted. [Claim

6] The divalent low-grade aliphatic series radical by which the divalent radical shown by each of X and Y may be permuted by the oxo-radical, -NR'- (R' shows a hydrogen atom or a low-grade alkyl group), -O-, -The compound according to claim 1 which is the low-grade alkylene through 1 or two atoms which were chosen from S-, -COO-, -COS-, -CONR'- (R' shows the above and this meaning), -SO-, -SO2-, -N=N- or oxygen, nitrogen, and a sulfur atom.

[Claim 7] The compound according to claim 1 whose X is a joint hand.

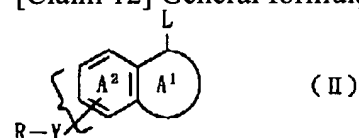
[Claim 8] The remedy constituent containing a compound according to claim 1.

[Claim 9] The steroid C17-20 lyase inhibitor containing a compound according to claim 1.

[Claim 10] The antitumor agent containing a compound according to claim 1.

[Claim 11] The antitumor agent according to claim 10 which is a prevention therapy agent of the breast cancer or prostatic cancer containing a compound according to claim 1.

[Claim 12] General formula [** 2]



It is the manufacturing method of a compound according to claim 1 characterized by making the

compound expressed with the compound expressed with [L shows a leaving group among a formula and other notations are publications and these meaning of claim 1] or its salt, and general formula HX-B [the inside of a formula, and X and B are publications and these meaning of claim 1], or its salt react.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the remedy constituent which comes to contain it in a new condensation benzene derivative useful as a remedy division steroid C17-20 lyase inhibitor, and its manufacturing method list.

[0002]

[Description of the Prior Art] 17 to steroid C20 lyase generates the androgen by making into a substrate the 17-hydroxypregnenolone and 17-hydroxyprogesterone which are generated from cholesterol.

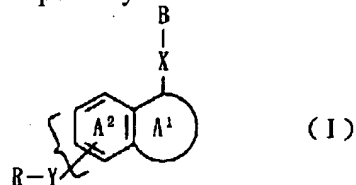
Therefore, a steroid C17-20 lyase inhibitor can control generation of the estrogen compounded from the androgen and the androgen, and it can be used for it as prevention and the remedy of the disease which uses the androgen and estrogen as an exacerbation factor. As a disease from which the androgen and estrogen serve as an exacerbation factor, a prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the male mold baldness, boy *****, a breast cancer, a uterine cancer, a mastopathy, fibroid, endometriosis, etc. are mentioned, for example. Until now, as a steroid C17-20 lyase inhibitor, the steroid type compound and the non-steroid type compound are known. As a steroid type compound, it is indicated by WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 288053, and EP-A 413270 grade, for example. As a non-steroid type compound, it is [JP,64-85975,A] an azole derivative and US 5,491,161 to a carbazole derivative and WO 95/09157 in a methylation (1H-imidazole-1-IRU) benzimidazole derivative, WO 94/27989, and WO 96/14090, for example. The 1H-benzimidazole derivative is shown.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] At present, the steroid C17-20 lyase inhibitor which can be used by the medical field is not obtained yet, but early development of the high steroid C17-20 lyase inhibitor of usefulness is expected as a remedy.

[0004]

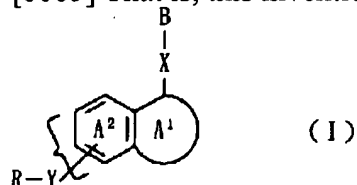
[Means for Solving the Problem] this invention persons are the general formulas [** 3] of the unique chemical structure to which at least specification for substituent R-Y- and A1 ring part has substituent B-X- in the specific location of the benzene ring part of a condensation benzene frame, as a result of repeating research wholeheartedly, in order to find out the outstanding androgen composition inhibitor, especially a steroid C17-20 lyase inhibitor.



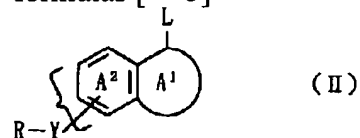
[-- X and Y show a joint hand or a divalent radical for the cyclic-hydrocarbon radical or the heterocycle radical which may be permuted by which R may be permuted in the heterocycle radical by which B may be permuted in the benzene ring by which A2 ring may be further permuted in the cyclic hydrocarbon of

5 by which A1 ring may be permuted further, or 6 members among a formula, respectively.] It not only has the remedy application, especially the outstanding steroid C17-20 lyase inhibition activity in which the obtained compound was unexpectedly excellent based on the unique chemical structure, but it came out, and compounded the condensation benzene derivative expressed or its salt for the first time, and toxicity completed this invention for having the property which was excellent as drugs on clinical few based on a header and these.

[0005] That is, this invention is (1) general formula [** 4].



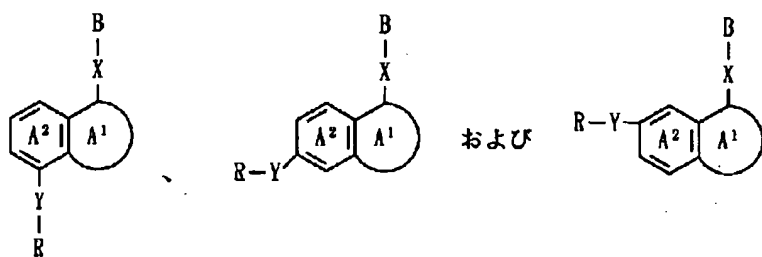
[-- X and Y show a joint hand or a divalent radical for the cyclic-hydrocarbon radical or the heterocycle radical which may be permuted by which R may be permuted in the heterocycle radical by which B may be permuted in the benzene ring by which A2 ring may be further permuted in the cyclic hydrocarbon of 5 by which A1 ring may be permuted further, or 6 members among a formula, respectively.] The compound of the aforementioned (1) publication which is the nitrogen-containing heterocycle radical of 5 by which it comes out and the condensation benzene derivative expressed or its salt, and (2) B may be permuted, or 6 members, (3) The compound of the aforementioned (1) publication which is the imidazolyl radical by which B may be permuted, (4) The compound of the aforementioned (1) publication which is the cyclic-hydrocarbon radical by which R may be permuted, (5) The compound of the aforementioned (1) publication which is the phenyl by which R may be permuted, (6) The divalent low-grade aliphatic series radical by which the divalent radical shown by each of X and Y may be permuted by the oxo-radical, -NR' (R' shows a hydrogen atom or a low-grade alkyl group), -O-, -S-, -COO-, -COS-, -CONR' (R' shows the above and this meaning), - the above (1) which is the low-grade alkylene through 1 or two atoms which were chosen from SO-, -SO2-, -N=N- or oxygen, nitrogen, and a sulfur atom -- a publication -- a compound -- (7) The compound of the aforementioned (1) publication whose X is a joint hand, the remedy constituent containing a compound given in (8) aforementioned (1), (9) The steroid C17-20 lyase inhibitor containing the compound of the aforementioned (1) publication, (10) The antitumor agent of the aforementioned (10) publication which is the prevention therapy agent of the breast cancer or prostatic cancer containing the antitumor agent containing the compound of the aforementioned (1) publication, and a compound given in (11) aforementioned (1), (12) general formulas [** 5]



It is related with the manufacturing method of the compound of the aforementioned (1) publication characterized by to make the compound expressed with the compound expressed with [L shows a leaving group among a formula and other notations are publications and these meaning of the above (1)] or its salt, and general formula HX-B [the inside of a formula, and X and B are publications and these meaning of the above (1)], or its salt react etc.

[0006] The following chemical structure type may be contained in a general formula (I), and three any of the benzene ring A2 are sufficient as the permutation location of R-Yin (general formula I)-.

[Formula 6]



The notation in [type shows the above and this meaning.]
 Inside of the above-mentioned general formula, [Formula 7]



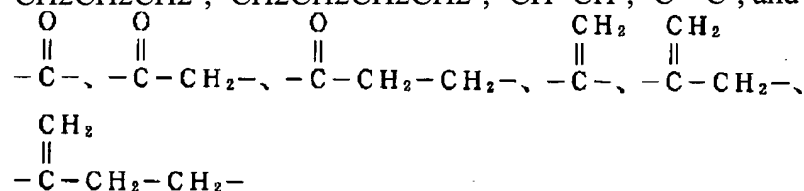
2 ring type condensation benzene ring which may be ***** (ed) is shown, and the benzene ring by which A2 ring may be further permuted in the cyclic hydrocarbon of 5 by which A1 ring may be permuted further, or 6 members is shown. As this condensation benzene ring, an indan, an indene, a tetralin, 1, 2-dihydronaphthalene, 3, 4-dihydronaphthalene, and naphthalene are mentioned, and an indan, an indene, etc. are desirable especially.

[0007] As a heterocycle radical of "the heterocycle radical which may be permuted" shown by each in [B and R] the above-mentioned general formula, as an atom (ring atom) which constitutes a ring, although the non-aromatic heterocyclic group (aliphatic series heterocycle radical) of oxygen, sulfur, the aromatic heterocycle radical that has at least one hetero atom among nitrogen, saturation, or partial saturation is mentioned, it is an aromatic heterocycle radical preferably. 5 which contains one sulfur atom, a nitrogen atom, or an oxygen atom as this aromatic heterocycle radical, for example - 7 member aromatic heterocycle radical, 5 containing 5 - 6 member aromatic heterocycle radical or 1-2 nitrogen atoms and one sulfur atom, or oxygen atom containing 2-4 nitrogen atoms - 6 member aromatic heterocycle radical, etc. are mentioned. These aromatic heterocycle radicals may be condensed with the five-membered ring containing six membered-rings, the benzene ring, or one sulfur atom containing two or less nitrogen atoms. as this aromatic heterocycle radical -- for example, an aromatic series monocycle type heterocycle radical (an example and a furil --) Thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, iso oxazolyl, thiazolyl, Iso thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1 and 2, 3-oxadiazolyl, 1, 2, 4-oxadiazolyl, 1 and 3, 4-oxadiazolyl, furazanyl, 1, 2, 3-thiadiazolyl, 1 and 2, 4-thiadiazolyl, 1 and 3, 4-thiadiazolyl, 1, 2, 3-triazoryl, 1 and 2, 4-triazoryl, tetra-ZORIRU, pyridyl, pilus DAJINIRU, pyrimidinyl, pyrazinyl one, and thoriadiny (1, 3, and 5-thoriadiny --) aromatic series condensation heterocycle radicals (example: -- benzofuranyl ones --), such as 1, 2, and 4-thoriadiny Iso benzofuranyl, benzo[b] thienyl, the indolyl, the iso indolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, bends oxazolyl, 1, 2-bends iso oxazolyl, Benzothiazolyl, 1, 2-BENZO iso thiazolyl, 1H-benzotriazoryl, Quinolyl, iso quinolyl, SHINNORINIRU, chinae-cortex ZORINIRU, kino KISARINIRU, Phthalazinyl, naphthyridinyl, Puri Nils, PUTERIJINIRU, carbazolyl, alpha-cull BORINIRU, beta-cull BORINIRU, gamma-cull BORINIRU, acridinyl, Phenoxazinyl, phenothiazinyl, FENAJINIRU, FENOKISA tsi nil, CHIANTORENIRU, phenanthroliziny, phenan trolley nil, in DORIJINIRU, [1 and 2-pyrrolo b] pilus DAJINIRU, pyrazolo [1 and 5-a] pyridyl, Imidazo [1 and 2-a] pyridyl, imidazo [1 and 5-a] pyridyl, [1 and 2-imidazo b] pilus DAJINIRU, imidazo [1 and 2-a] pyrimidinyl, 1 and 2, 4-triazolo [4 and 3-a] pyridyl, 1 and 2, 4-[4 and 3-triazolo b] pilus DAJINIRU, etc. -- etc. -- it is mentioned.

[0008] 5 which contains one sulfur atom, a nitrogen atom, or an oxygen atom as this non-aromatic heterocyclic group - 7 member non-aromatic heterocyclic group or one nitrogen atom, and three or less hetero atoms (an example --) Nitrogen, oxygen, 3 containing a sulfur atom - 7 member non-aromatic heterocyclic group For example, oxy-RANIRU, azetidiny, OKISETANIRU, CHIETANIRU, Pyrrolidinyl, a tetrahydro furil, Thiola Nils, piperidyl, tetrahydropyranyl, mol HORINIRU, thio mol HORINIRU, piperazinyl one, gay piperidyl, pylori nil, imidazolidinyl, etc. are mentioned. This non-aromatic heterocyclic group may be condensed with the five-membered ring containing the benzene

ring, six membered-rings containing two or less nitrogen atoms, or one sulfur atom etc., and chromanyl, iso chromanyl, in DORINIRU, iso in DORINIRU, thio chromanyl, iso thio chromanyl, etc. are mentioned as this condensation non-aromatic heterocyclic group. The substituent in "the heterocycle radical which may be permuted" shown by each of B and R You may permute by 1-3 replaceable locations of a heterocycle radical. As this substituent the alkoxy group (an example --) which may be permuted by 1-3 halogen atoms (an example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine) C1-4 alkoxy, such as methoxy and ethoxy ** propoxy, and a halogen atom (an example --) a fluorine, chlorine, a bromine, iodine, and 1-3 halogen atoms (an example and a fluorine --) the alkyl group (an example and methyl --) which may be permuted with chlorine, a bromine, and iodine one to C4 alkyls (methyl, ethyl, and propyl --), such as ethyl and propyl, C1-3 alkyl group [, such as isopropyl,], methoxy, and ethoxy ** propoxy, Halogen atoms, such as C1-3 alkoxy groups, such as isopropoxy, a chlorine atom, and a fluorine atom, Even if it permutes by hydroxyl, the amino group, the nitro group, or the cyano group, a good aryl group (six to C10 aryls, such as an example, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl), a nitro group, etc. are mentioned. The nitrogen-containing heterocycle radical of 5 or 6 members like imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, 1 and 2, 3-triazolyl, 1 and 2, 4-triazolyl, tetra-ZORIRU, thiazolyl, iso thiazolyl, oxazolyl, iso oxazolyl, pyridyl, pilus DAJINIRU, pyrimidinyl, pyrazinyl one, 1 and 3, 5-thoriadinyl, 1 and 2, and 4-thoriadinyl as a desirable example of the heterocycle radical which may be permuted expressed with B is mentioned. Imidazolyl, 1 and 2, 4-triazolyl, pyridyl, etc. are desirable especially, and imidazolyl is the most desirable. these heterocycle radicals -- further 1-3 halogen atoms (an example, a fluorine, and chlorine --) the alkoxy group (an example and methoxy --) which may be permuted with a bromine and iodine C1-4 alkoxy, such as ethoxy ** propoxy, and a halogen atom (an example --) You may permute by the alkyl group (one to C4 alkyls, such as an example, methyl, ethyl, and propyl) which may be permuted by a fluorine, chlorine, the bromine, iodine, or 1-3 halogen atoms (an example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine). The number of substituents is 1-3.

[0009] As "a divalent radical" shown by X or Y For example, the divalent low-grade aliphatic series radical, -NR'- (R' shows the above and this meaning) which may be permuted by the oxo-radical, - The low-grade alkylene through 1 or two atoms which were chosen from O-, -S-, -COO-, -COS-, -CONR'- (R' shows the above and this meaning), -SO-, -SO2-, -N=N- or oxygen, nitrogen, and a sulfur atom etc. is mentioned. R' shows low-grade alkyl groups, such as C1-4 alkyl groups, such as a hydrogen atom or methyl, ethyl, propyl, and isopropyl. As ** "the divalent low-grade aliphatic series radical which may be permuted by the oxo-radical", they are for example, -CH2-, -CH2CH2-, -CH(CH3)-, -CH(CH3) CH2-, -CH2CH2CH2-, -CH2CH2CH2CH2-, -CH=CH-, -C**C-, and [Formula 8].



One to C6 alkylene, two to C6 alkenylene, or C2-6 alkynylene group etc. which may be permuted by any one oxo-radical is mentioned. As ** "the low-grade alkylene through 1 or two atoms which are chosen from oxygen, nitrogen, and a sulfur atom" For example, -CH2O-, -OCH(CH3)-, -CH2CH2O-, -OCH2O-, -OCH2CH2O-, -CH2NH-, -CH2CH2-, -NHCH(CH3)-, -N(CH3) CH2-, -NHCH2CH2NH-, -CH2S-, -SCH(CH3)-, -CH2CH2S-, -SCH2S-, - The C1-4 alkylene group through 1 or two atoms which are chosen from oxygen, such as SCH2CH2S-, -OCH2CH2NH-, -OCH2CH2S-, and -SCH2CH2NH-, nitrogen, and a sulfur atom etc. is mentioned. As a cyclic-hydrocarbon radical in "the cyclic-hydrocarbon radical which may be permuted" shown by R, the alicyclic hydrocarbon radical of saturation or partial saturation, an aromatic hydrocarbon radical, etc. are mentioned.

[0010] as this saturation alicyclic hydrocarbon radical -- the thing (an example and cyclo propyl --) of carbon numbers 3-12 Cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, Cyclo octyl, bicyclo [2.2.1] heptyl, bicyclo [2.2.2] octyl, Bicyclo [3.2.1] octyl, bicyclo [3.2.2] nonyl, The C3-12 cycloalkyl radical

of monocycle types, such as bicyclo [3.3.1] nonyl, bicyclo [4.2.1] nonyl, and bicyclo [4.3.1] DESHIRU, or a 2 ring type etc. is mentioned, and the saturation alicyclic hydrocarbon radical of carbon numbers 5-6 etc. is mentioned preferably. as this partial saturation alicyclic hydrocarbon radical -- the thing (an example and 1-cyclo propenyl --) of carbon numbers 3-12 2-cyclo propenyl, 1-cyclo butenyl, 2-cyclo butenyl, 1-cyclo pentenyl, 2-cyclo pentenyl, 3-cyclo pentenyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, 1-cycloheptenyl, 2-cycloheptenyl, 3-cycloheptenyl, 2-cyclopentene-1-IRU, 3-cyclopentene-1-IRU, 2-cyclohexene-1-IRU, C3-12 cyclo alkenyl radicals, such as 3-cyclohexene-1-IRU etc., Moreover, C3-12 cyclo alkadienyl radicals, such as 2, 4-cyclopentadiene-1-IRU, 2, 4-cyclohexadiene-1-IRU, 2, 5-cyclohexadiene-1-IRU, 2, and 4-cyclo hepta-dienyl, etc. are mentioned. As this aromatic hydrocarbon radical, the aromatic hydrocarbon ring machine of the carbon numbers 6-14 of a monocycle type or a condensed multi-ring type etc. is mentioned. As this aromatic hydrocarbon ring machine, for example Phenyl, 1-, or 2-naphthyl, 1-, 2- or 9-anthryl, 1-, 2-, 3-, 4-, or 9-phenan tolyl, The thing of the carbon numbers 6-14, such as 1-, 2-, 4-, 5- or 6-azulenyl, and ASENAFUCHIRENIRU, is mentioned, especially, six to C10 aryls, such as phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl, are desirable, and phenyl is more desirable.

[0011] The cyclic-hydrocarbon radical in "the cyclic-hydrocarbon radical which may be permuted" shown by R may have 1-3 substituents of arbitration in the replaceable location. The lower alkoxy group by which the low-grade alkyl group by which (1) permutation may be carried out, and (2) permutations may be carried out as this substituent, (3) The aryl group which may be permuted, the low-grade cycloalkyl radical by which (4) permutations may be carried out, or a cyclo alkenyl radical, (5) The carboxyl group which may be esterified, the carbamoyl group by which (6) permutations may be carried out, (7) The amino group which may be permuted, the hydroxyl group by which (8) permutations may be carried out, the thiol (mercapto) radical by which (9) permutations may be carried out, (10) acyl groups, (11) halogens (an example, a fluorine, chlorine, bromine, etc.), (12) nitroglycerine, (13) SHIANO, etc. are mentioned. As a low-grade alkyl group of the this low-grade alkyl group (1) which may be permuted, C1-6 alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl one, hexyl, and iso hexyl, etc. are mentioned, for example. As a lower alkoxy group of the this lower alkoxy group (2) which may be permuted, C1-6 alkoxy groups, such as methoxy and ethoxy ** propoxy, isopropoxy, butoxy one, iso butoxy, sec.-butoxy, tert.-butoxy, pentoxy, iso pentoxy, neo pentoxy, hexyloxy ones, and iso hexyloxy, etc. are mentioned, for example.

[0012] This low-grade alkyl group (1) and the lower alkoxy group (2) may have the substituent in 1-3 replaceable locations, and halogens (an example, a fluorine, chlorine, bromine, etc.), low-grade (C 1-3) alkoxy (example, methoxy, and ethoxy ** propoxy etc.) one, etc. are mentioned as this substituent, for example. As an aryl group of the this aryl group (3) which may be permuted, the aryl group of C 6-14, such as phenyl, naphthyl, anthryl, phenan tolyl, and ASENAFUCHIRENIRU, is mentioned, and phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, etc. are desirable especially. As a cycloalkyl radical of the this low-grade cycloalkyl radical (4) which may be permuted, C3-7 cycloalkyl radicals, such as cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl one, etc. are mentioned. As a cyclo alkenyl radical of the this low-grade cyclo alkenyl radical (4) which may be permuted, C3-6 cyclo alkenyl radicals, such as cyclo propenyl, cyclo butenyl, cyclo pentenyl, and cyclohexenyl, etc. are mentioned. This aryl group (3), a low-grade cycloalkyl radical (4), or a low-grade cyclo alkenyl radical (4) There is no 1 in a replaceable location, five 1 cannot be preferably found in it, and you may have three substituents of arbitration in it. As this substituent An alkoxy group (C1-3 alkoxy, such as example, methoxy, and ethoxy ** propoxy), A halogen atom (an example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine), an alkyl group (one to C3 alkyls, such as an example, methyl, ethyl, and propyl), the amino group, hydroxyl, a nitro group, a cyano group, etc. are mentioned.

[0013] As this carboxyl (5) which may be esterified a carboxyl group and carbonyl (low-grade (C 1-6) alkoxy) (an example --) Methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, Isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, iso butoxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, sec.-butoxycarbonyl, Pentyloxy carbonyl, isopentyl oxycarbonyl, neopentyl oxycarbonyl, tert.-pentyloxy carbonyl, hexyloxy carbonyl, etc., (Six to C10 aryl) oxycarbonyl (an example and phenoxy carbonyl --) Oxycarbonyl (seven to C10 aralkyl)

(carbonyls, such as an example and benzyloxycarbonyl (one to phenyl-C4 alkyloxy) etc.), such as 1-naphthoxy carbonyl, etc. is mentioned. A carboxyl group, a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl radical, etc. are desirable especially.

[0014] As a substituent of the this carbamoyl group (6) which may be permuted, and the amino group (7) which may be permuted for example, one to C6 alkyl (an example, methyl, and ethyl --) which may be permuted Propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl one, hexyl, the C3-6 cycloalkyl radical (an example --) by which iso hexyl etc. may be permuted Cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc., the C6-10 aryl group (an example, phenyl, and 1-naphthyl --) which may be permuted the C7-12 aralkyl radical (an example --) by which 2-naphthyl etc. may be permuted One to phenyl-C4 alkyls, such as benzyl and phenethyl, one to naphthyl-C2 alkyl, etc., the C6-10 aryl sulfonyl groups (an example, benzenesulphonyl, a 1-naphthalene sulfonyl, 2-naphthalene sulfonyl, etc.) which may be permuted are mentioned, and these substituents are the same -- or -- differing -- one piece -- or two pieces may be permuted. this C which may be permuted -- the C3-6 cycloalkyl radical which may be permuted one to 6 alkyl -- C which may be permuted -- six to 10 aryl group as a substituent in the C7-12 aralkyl radical and the C6-10 aryl sulfonyl group which may be permuted which may be permuted the alkoxy group (an example --) which may be permuted by the halogen and 1-3 halogen atoms (an example, a fluorine, chlorine, bromine, etc.) An alkyl group (one to C4 alkyls, such as an example, methyl, ethyl, and propyl), a nitro group, etc. which may be permuted by C1-4 alkoxy, such as methoxy and ethoxy ** propoxy, and 1-3 halogen atoms were mentioned, and these do not have 1 and may permute five pieces. Moreover, two substituents on a nitrogen atom may become together with a nitrogen atom, the amino group (7) which may be permuted may form the annular amino group, and 1-azetidiny, 1-pyrrolidiny, piperidino, morpholino, thiomorpholino, 1-piperazinyl, etc. are mentioned as an example of such an annular amino group, for example.

[0015] As a substituent in the this hydroxyl group (8) which may be permuted, and the thiol group (9) which may be permuted for example, one to C6 alkyl (an example, methyl, and ethyl --) which may be permuted Propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl one, hexyl, the C3-6 cycloalkyl radical (an example --) by which iso hexyl etc. may be permuted Cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc., the C6-10 aryl group (an example, phenyl, and 1-naphthyl --) which may be permuted The C7-12 aralkyl radicals (one to phenyl-C4 alkyls, such as an example, benzyl, and phenethyl, one to naphthyl-C2 alkyl, etc.) by which 2-naphthyl etc. may be permuted are mentioned. This one to C6 alkyl, a C3-6 cycloalkyl radical, C6-10 aryl group, and a C7-12 aralkyl radical You may have 1-5 substituents in the location of replaceable arbitration. As this substituent for example, the alkoxy group (an example --) which may be permuted by the halogen and 1-3 halogen atoms (an example, a fluorine, chlorine, bromine, etc.) C1-4 alkoxy, such as methoxy and ethoxy ** propoxy, the alkyl group (one to C4 alkyls, such as an example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, and butyl) which may be permuted by 1-3 halogen atoms, nitroglycerine, amino, and cyano ** are mentioned.

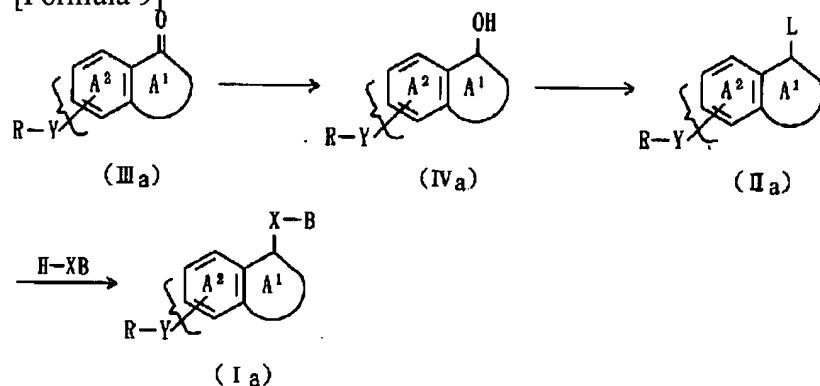
[0016] The sulfonyl group permuted by the sulfinyl group permuted as this acyl group (10) by the formyl, the carbonyl group permuted by the hydrocarbon group which may be permuted, and the hydrocarbon group which may be permuted, for example, and the hydrocarbon group which may be permuted is mentioned. As a hydrocarbon group which may be ** (ed) " permuted" for example, C which may be permuted -- the C3-6 cycloalkyl radical which may be permuted one to 6 alkyl group -- C which may be permuted -- the C7-12 aralkyl radicals (an example, one to phenyl-C4 alkyl, one to naphthyl-C2 alkyl, etc.) by which you may permute (an example, phenyl, naphthyl, etc.) are mentioned six to 10 aryl group. As this acyl group, namely, a formyl group, a carbonyl group (one to C6 alkyl), A carbonyl group, a carbonyl group (six to C10 aryl), (Three to C6 cycloalkyl) A carbonyl group, a sulfinyl group (one to C6 alkyl), (Seven to C12 aralkyl) A sulfinyl group, a sulfinyl group (six to C10 aryl), (Three to C6 cycloalkyl) (Seven to C12 aralkyl) A sulfinyl group, a sulfonyl group (one to C6 alkyl), a sulfonyl group (three to C6 cycloalkyl), a sulfonyl group (six to C10 aryl), and a sulfonyl group (seven to C12 aralkyl) are mentioned. These acyl groups may have 1-5 substituents in the location of replaceable arbitration, and a halogen atom (an example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine), a lower

alkoxy group (C1-4 alkoxy groups, such as example, methoxy, and ethoxy ** propoxy), and a low-grade alkyl group (C1-4 alkyl groups, such as an example, methyl, ethyl, and propyl) are mentioned as this substituent, for example.

[0017] When it is the aromatic hydrocarbon radical by which R may be permuted, as a desirable example of the substituent which this aromatic hydrocarbon radical has, halogen atoms, such as C1-3 alkoxy groups, such as C1-3 alkyl group [, such as methyl, ethyl, propyl, and isopropyl,], methoxy, and ethoxy ** propoxy and isopropoxy, a chlorine atom, and a fluorine atom, hydroxyl, the amino group, a nitro group, a cyano group, etc. are mentioned. The number of these substituents is 1-5. This one to C3 alkyl and C1-3 alkoxy group may have 1-3 halogens (an example, a fluorine, chlorine, bromine) in the replaceable location. A2 ring and A1 ring may have 1-3 substituents of arbitration in the replaceable location. As this substituent the alkoxy group (an example --) which may be permuted by 1-3 halogen atoms (an example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine) C1-4 alkoxy **s, for example, trifluoro methoxies, such as methoxy and ethoxy ** propoxy, pentafluoro ethoxy ** -- halogeno-C, such as 2, 2, and 2-trifluoroethoxy, -- alkoxy [one to 4] a halogen atom (an example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine) and 1-5 halogen atoms (an example --) the alkyl group (an example --) which may be permuted with a fluorine, chlorine, a bromine, and iodine One to C4 alkyls, for example, trifluoromethyl, such as methyl, ethyl, and propyl Pentafluoroethyl, 2 and 2, 2-trifluoroethyl, an aryl group (six to C10 aryls, such as an example, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl), a cyano group, a nitro group, etc. are mentioned.

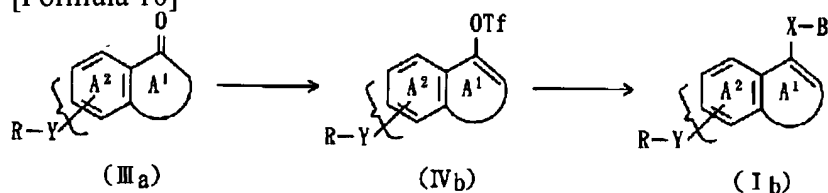
[0018] The condensation benzene derivative expressed with the general formula (I) of this invention The salt may be formed. As this salt An acid addition salt, for example, an inorganic-acid salt A (hydrochloride, sulfate, hydrobromate, phosphate, etc. and organic-acids) salt [for example,] for example, acetate, a trifluoroacetic acid salt, succinate, and a maleate -- Fumarate, propionate, citrate, a tartrate, apple acid chloride, a lactate, an oxalate, a methansulfonic acid salt, a p-toluenesulfonic-acid salt, etc. -- etc. -- others -- a salt (for example, alkali-metal salts, such as potassium salt, sodium salt, and lithium salt, --) with a base Alkaline-earth-metal salts, such as a calcium salt and magnesium salt, ammonium salt, The salt with organic bases, such as a trimethylamine salt, a triethylamine salt, a tert-buthyldimethyl amine salt, a dibenzyl monomethylamine salt, a benzyl dimethylamine salt, an N.N-dimethylaniline salt, a pyridine salt, and a quinoline salt, may be formed. In addition, the condensation benzene derivative expressed with a general formula (I) or its salt may be a hydrate, and is hereafter called a compound (I) below also including a salt and a hydrate. Although this invention compound (I) has more asymmetrical carbon to intramolecular than 1 thru/or it, both R arrangement and S arrangement are included by this invention about these asymmetrical carbon. A compound (I) is manufactured by the approach shown below. Although the schematic drawing of the reaction formula is shown below, each notation of the compound in schematic drawing shows the above and this meaning. Moreover, each of the below-mentioned compound (Ia), (Ib(s)), (Ic(s)), and (Id(s)) is compounds contained in the compound (I) of this invention. A reaction may be presented with them, after using a raw material compound and synthetic intermediate field as the same salt as a compound (I) besides educt and isolating them according to a well-known means with reaction mixed liquor.

[Formula 9]



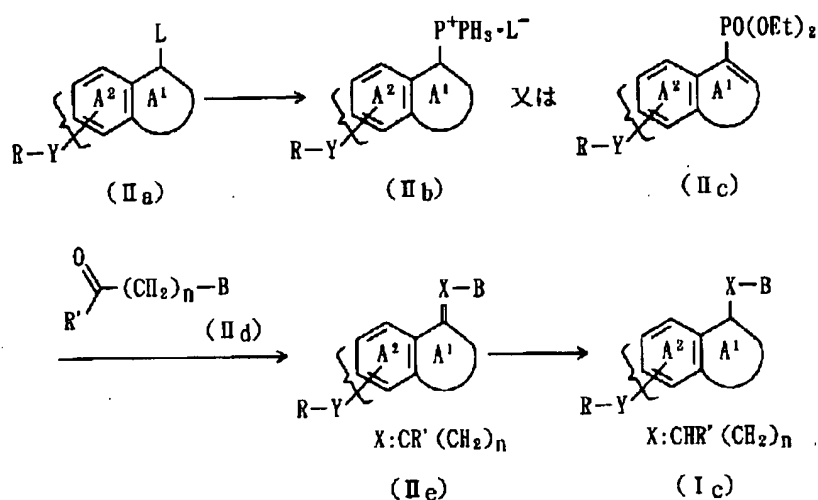
A compound (IVa) is compounded by giving a ketone compound (IIIa) to a reduction reaction first. As a reducing agent used, a sodium borohydride, a lithium aluminum hydride, a hydrogenation tree t-butoxy aluminum lithium, a hydrogenation tri(sec-butyl)boron lithium, etc. are used, for example. The about 1-4 mols of the amount of the reducing agent used are usually about one mol preferably to one mol (IIIa) of compounds. As for this reaction, it is advantageous to carry out to a reaction using an inactive solvent. although it is not limited especially as long as a reaction advances as such a solvent -- hydrocarbons GA, such as alcohols, such as halogenated hydrocarbon, such as ether, such as a tetrahydrofuran, and dichloromethane, and a methanol, a hexane, and toluene, -- it is desirable. Although reaction time changes with the activity and the amounts of the reducing agent to be used, it is usually for [30 minutes] - 10 hours preferably for for 30 minutes to 24 hours. Reaction temperature is usually -78 degrees C - 30 degrees C. Subsequently, a compound (IIa) is compoundable by making it react with a compound (IVa) and reagents, such as a thionyl chloride, anhydrous trifluoro methansulfonic acid, and carbonyldiimidazole. The amount of the reagent used is usually about 1-5 mols to one mol (IVa) of compounds. this reaction -- business -- **** -- a solvent -- ***** -- for example, halogenated hydrocarbon, such as ether, such as a tetrahydrofuran, and dichloromethane, etc. is mentioned. Reaction time is usually 1 hour - 24 hours. Reaction temperature is usually -78 degrees C - 30 degrees C. Subsequently, a compound (Ia) is compoundable by making a compound (IIa) and XB react. The amount of XB used is about 1-10 mols to one mol (IIa) of compounds. This reaction is usually carried out to a reaction using an inactive solvent. As such a solvent, halogenated hydrocarbon, such as ether, such as N.N-dimethylformamide and a tetrahydrofuran, and dichloromethane, etc. is raised. Reaction time is usually 1 hour - 24 hours.

[Formula 10]



A compound (IVb) (Tf shows a trifluoromethane sulfonyl among a formula.) is compounded by making a compound (IIIa) react with bottom of existence of base anhydrous trifluoro methansulfonic acid. The amount of the anhydrous trifluoro methansulfonic acid used is usually about 1-3 mols to one mol (IIIa) of compounds. Ether, such as halogenated hydrocarbon, such as dichloromethane, and a tetrahydrofuran, etc. is mentioned as a solvent used for this reaction. As a base, diisopropyl ethylamine, 2, 6-G tert-butyl pyridine, 2, and 6-G tert-butyl-4-methylpyridine etc. is mentioned, for example. The amount of the base used is usually 1-10 mols to one mol (IIIa) of compounds. Reaction temperature is -78 degrees C - 30 degrees C. Subsequently, a compound (IVb) can be given to the carbon-carbon bonding generation reaction using transition metals, such as nucleophilic substitution or palladium, and a compound (Ib) can be compounded. this reaction -- the very thing -- well-known approach, for example, a journal, OBU MEDISHINARU It can carry out by the approach according to an approach given in 38 chemistry (J.Med.Chem.), 2463-2471 etc. pages (1995), etc., or these.

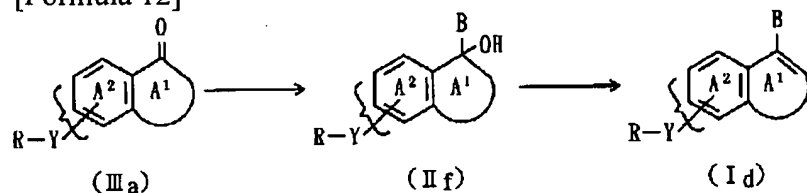
[Formula 11]



first -- a compound (IIa) -- triphenyl phosphine or phosphoric acid triethyl -- processing -- a compound (IIb) -- and (IIc) it compounds. Subsequently, a compound (IIe) is compoundable by performing the reactions (for example, a Wittig reaction, the Horner EMONZU reaction, etc.) of a compound (IIb) or (IIc) a compound (IId) (R' shows hydrogen or low-grade alkyl.), and the Wittig mold. this reaction -- the very thing -- a well-known approach -- for example, -- It can carry out to Berichte.87, 1318 (1954), etc. by the approach according to the approach of a publication, or these.

[0019] Subsequently, a compound (IIe) can be given to a reduction reaction and a compound (Ic) can be compounded. This reduction reaction is performed in a non-solvent or a suitable solvent under a catalytic-reduction agent and hydrogen existence. It is desirable to usually use a catalytic-reduction agent about 0.01 to 250% of the weight preferably about 0.01 to 500% of the weight to one mol (IIe) of compounds. As a catalytic-reduction agent, palladium-black, palladium-carbon, oxidation platinum, platinum black, a Raney nickel catalyst, Raney cobalt, etc. are mentioned. As for this reaction, it is advantageous to carry out to a reaction using an inactive solvent. Although it is not limited especially as long as a reaction advances as such a solvent, for example Water, Alcohols, such as a methanol, ethanol, and PAROPA Norian, diethylether, Ether, such as tetrahydrofuran, dioxane, 1, and 2-dimethoxyethane, Hydrocarbons, such as benzene, toluene, and a cyclohexane, N,N-dimethylformamide, Organic acids, such as ester, such as nitril, such as amides, such as N,N-dimethylacetamide, an acetonitrile, and propionitrile, and ethyl acetate, a formic acid, and an acetic acid, are used, and these are independent or are used as two or more sorts of mixed solvents. Although it changes with the activity and the amounts of the reducing agent to be used, reaction time is usually 0.5 hours - 5 hours preferably for 0.5 hours to 24 hours. 0-120 degrees C of reaction temperature are usually 10-70 degrees C preferably.

[Formula 12]

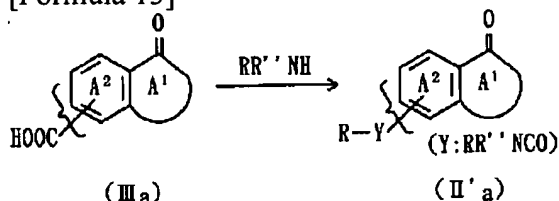


The suitable ketone compound (IIIa) in a solvent is first given to 1 and 2 addition reaction with a nucleophile, and a compound (IIf) is compounded. As a nucleophile, organometallic compounds (for example, a Grignard reagent, an organic lithium reagent, etc.) are used. The amount of the nucleophile used is usually 1-5 mols to one mol (IIIa) of compounds. As a solvent used for a reaction, halogenated hydrocarbon, such as hydrocarbons, such as ether, such as a tetrahydrofuran and dimethoxyethane, a hexane, and toluene, and dichloromethane, is mentioned. Reaction time is usually 1 hour - 24 hours. Reaction temperature is usually -78 degrees C - 30 degrees C. Subsequently, a compound (IIf) can be given to dehydration and a compound (Id) can be compounded. This reaction can use hydrocarbons,

such as organic acids, such as an acetic acid, and toluene, as a solvent, and can be performed using a sulfuric acid. Although reaction temperature is the range of the boiling point of 0 degree C - a solvent, 0-100 degrees C is common. Reaction time is usually 1 hour - 24 hours.

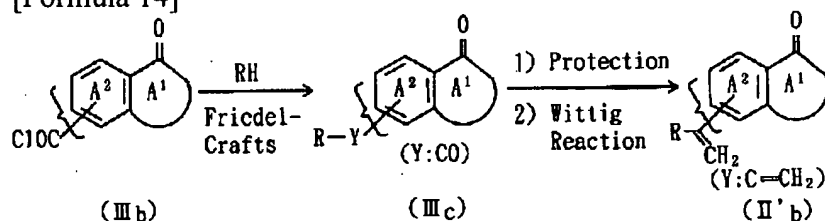
[0020]

[Formula 13]



the ketone compound (II'a) which is starting material -- the very thing -- it is compoundable using a well-known reaction. When Y is amide association (II'a), for example, the reactant derivative of a carboxylic acid or a carboxylic acid (IIIa) (for example, activation ester, such as acid halide, a mixed acid anhydride, a carbonyl imidazole, and phenyl ester) -- amine compound RR' -- 'NH (R'' -- hydrogen -) low-grade alkyl -- being shown -- condensation is carried out to the bottom of existence of bases (for example, the third class amines, such as a pyridine, a dimethylamino pyridine, triethylamine, and diisopropyl ethylamine, a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a sodium carbonate, potassium carbonate, etc.), and it can compound. At the reaction of a carboxylic acid and an amine, condensing agents (for example, phosphorus compounds, such as carbodiimides, such as dicyclohexylcarbodiimide, phosphoric acid diethyl, diphenyl phosphoric acid azide, BOP chloride, and 3 chlorination **** etc.) are suitably used in that case. The about 1-5 mols of the about 1-2.0 mols of the amount of amine compound RR'NH used are usually preferably used to one mol (IIIa) of compounds. As for this reaction, it is advantageous to carry out to a reaction using an inactive solvent. Although it is not limited especially as long as a reaction advances as such a solvent, a solvent or mixed solvents, such as halogenated hydrocarbon, such as amides, such as hydrocarbons, such as ether, such as diethylether, tetrahydrofuran, dioxane, 1, and 2-dimethoxyethane, benzene, toluene, and a cyclohexane, N,N-dimethylformamide, and N,N-dimethylacetamide, dichloromethane, chloroform, a carbon tetrachloride, and 1,2-dichloroethane, an acetonitrile, and propionitrile, etc. are desirable, for example. [, such as nitril,] When using acid halide as a reactant derivative of a carboxylic acid, it is the object which removes the hydrogen halide emitted from the inside of the system of reaction, and can react to the bottom of existence of a deoxidizer. As such a deoxidizer, tertiary amine, such as aromatic amine, for example, triethylamine, such as inorganic bases, for example, a pyridine, such as a sodium carbonate, potassium carbonate, and a sodium hydrogencarbonate, and a lutidine, tripropylamine, tributylamine, cyclohexyl dimethylamine, 4-dimethylaminopyridine, N,N-dimethylaniline, N-methyl piperidine, N-methyl pyrrolidine, and N-methyl morpholine, is used preferably, for example. Although reaction time changes with the reagents and solvents to be used, it is usually 30 minutes - 4 hours preferably for 30 minutes to 24 hours. 0-100 degrees C of reaction temperature are usually 0-70 degrees C preferably.

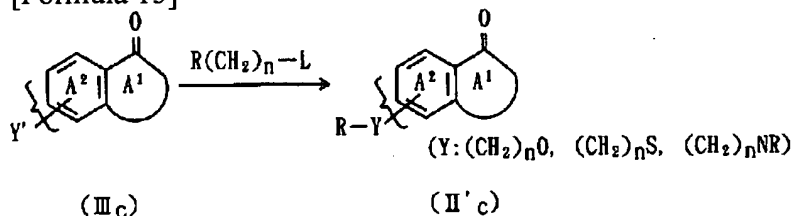
[Formula 14]



Chemical and Pharmaceutical Bulletin., 26, and 1776 (1978) By the approach of a publication, Y can compound the compound (IIIc) which is a carbonyl group by giving the reactant derivative, for example, (IIIb), RH, and the Friedel Kraft reaction of a carboxyl group. A reaction is usually performed to one mol (IIIb) of compounds under the existence of 1-5 mols of Lewis acid (for example, an aluminum

chloride, the aluminium bromide, tin chloride, an antimony chloride, a titanium chloride, 3 fluoridation boron, a sulfuric acid, etc.). Although it is not limited especially if the solvent used at this time is inactive for a reaction, a carbon disulfide, halogenated hydrocarbon, etc. are used widely, for example. Reaction substrates, such as benzene and toluene, may be used as a solvent as they are. Although reaction temperature is the range of the boiling point of 0 degree C - a solvent, 20-80 degrees C is common. The compound (II'b) of alkylidene is compoundable by furthermore giving a compound (IIIc) to the reaction of the aforementioned Wittig mold.

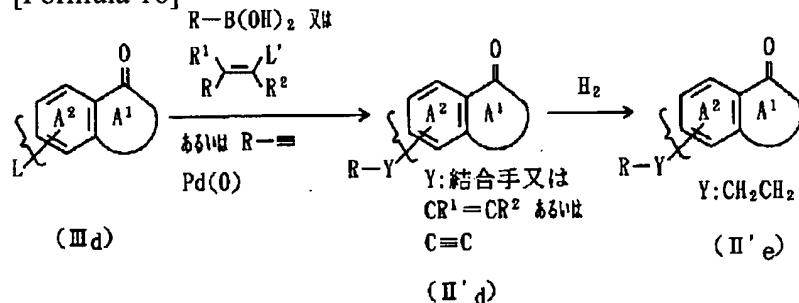
[Formula 15]



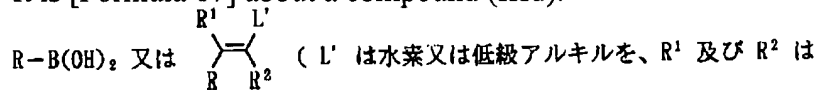
; In the case of association (II'e) n indicates 0 or 1 to be, a being [n / 0] case Chemical and Pharmaceutical Bulletin., 26, and 2475 (1978) By the approach of a publication a compound (IIIc) (Y' -- the amino group --) with amino and a hydroxy ** thiol group a hydroxy group and a thiol group -- being shown -- by giving a URUMAN reaction (Ann.332, 38 (1904)) under bromobenzenes and copper catalyst existence Or compound whose Y is by making it react with chlorination diphenyliodonium (Y shows nO (CH₂), and nS (CH₂) or (CH₂) nNR among a formula.) NR(CH₂) n, O(CH₂) n, or S(CH₂) n (II'c) It is compoundable. As for the compound (II'c) whose n is 1, a compound (IIIc) is compoundable by using and carrying out the alkylation reaction of compound R(CH₂) n-L under existence of bases (for example, the third class amines, such as a pyridine, a dimethylamino pyridine, triethylamine, and diisopropyl ethylamine, a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride, etc.).

[0021]

[Formula 16]



It is [Formula 17] about a compound (III'd).



low-grade alkyl is shown -- or -- R-** -- for example, a Grignard reaction (For example, the approach according to an approach given in Comptes Rendus.130 and 1322 (1900), or these), The carbon-carbon bonding generation reactions using transition metals (for example, the Heck reaction, the Suzuki reaction, etc. using a palladium catalyst) (For example, precision organic synthesis (experiment manual) amendment approach according to the approach of a publication with a pages [214-223 pages] of edition [2nd], or these) etc. -- Y can compound the compound (II'd) which is a joint hand. Similarly a compound (III'd) Ethylene, an acetylene compound, and transition metals (For example, a Heck reaction [used the palladium catalyst and] (Journal of Organic Chemistry.37, 2320 (1972))) The compound (II'd) whose Y is -CR¹=CR²- or -C**C- by performing the carbon-carbon bonding generation reaction

using the Suzuki reaction (Tetrahedron 1994, 50, and 2003) etc. is compoundable. Y can compound the compound (II'e) of ethylene by performing a hydrogenation reaction for this with a conventional method succeedingly. When you may change into a salt according to a conventional method when the specified substance is obtained in the state of isolation, and being obtained as a salt by the above-mentioned reaction, it can also change into educt or other salts according to a conventional method. Concentration, well-known means, for example, ****, solvent extraction, fractional distillation, crystallization, recrystallization, a chromatography, etc. can isolate and refine the compound (I) obtained in this way from a reaction solution. Moreover, in the compound with which a reaction is presented, or its salt, to the amino group which does not participate in a reaction, a carboxyl group, and a hydroxy group, a protective group may be used and a well-known means can perform addition of a protective group, and clearance in each above-mentioned reaction.

[0022] As a protective group of the amino group, formyl, C1-6 alkyl carbonyl [which may have the substituent, respectively] (for example, acetyl, propionyl, etc.), phenylcarbonyl, C1-6 alkyl-oxycarbonyl (for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, etc.), phenyloxy carbonyl, C7-10 aralkyloxy-carbonyl (for example, phenyl-C1-4 alkyloxy-carbonyls, such as benzyloxycarbonyl etc.), trityl, phthloyl or N, and N-dimethylamino methylene etc. is used, for example. As these substituents, halogen atoms (for example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine, etc.), the formyl, C1-6 alkyl-carbonyls (for example, acetyl, a propionyl, valeryl, etc.), a nitro group, etc. are used, and the number of substituents is [1 thru/or] about three. As a protective group of a carboxyl group, one to C6 alkyls (for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert.-butyl, etc.) and phenyl which may have the substituent, for example, trityl, or silyl is used. As these substituents, halogen atoms (for example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine, etc.), the formyl, C1-6 alkyl-carbonyls (for example, acetyl, a propionyl, valeryl, etc.), a nitro group, etc. are used, and the number of substituents is [1 thru/or] about three.

[0023] As a protective group of hydroxyl, you may have the substituent, for example. one to C6 alkyl (for example, methyl, ethyl, propyl, and isopropyl --) Phenyls, such as butyl and tert.-butyl, seven to C10 aralkyl For example, (phenyl-C1-4 alkyls, such as benzyl, etc. and formyl), C1-6 alkyl-carbonyl (for example, acetyl, a propionyl, etc.), Phenyloxy carbonyl, benzoyl, carbonyls (seven to C10 aralkyloxy) (for example, phenyl-C1-4 alkyloxy-carbonyls, such as benzyloxycarbonyl etc.), pyranil, furanyl, or silyl is used. As these substituents, they are halogen atoms (for example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine, etc.) (one to C6 alkyls (for example, methyl, ethyl, propyl, etc.), phenyl, seven to C10 aralkyls (for example, one to phenyl-C4 alkyls, such as benzyl etc.), a nitro group, etc. are used, and the number of substituents is not carried out and is about four pieces.). Moreover, as the clearance approach of a protective group, although the approach according to it is used, well-known in itself or the approach of processing, for example by an acid, a base, reduction, ultraviolet radiation, a hydrazine, phenylhydrazine, N-methyl dithiocarbamic acid sodium, the tetrabutylammonium fluoride, acetic-acid palladium, etc. is used. In addition, when a compound (I) exists as a diastereomer, a conformer, etc., said separation can be isolated by request and each can be isolated with a purification means. Moreover, when a compound (I) is racemic modification, the usual optical-resolution means can separate into d bodies and l bodies. the case where a compound (I) contains a basic group -- the very thing -- it can consider as an acid addition salt by the well-known approach.

[0024] The compound (I) of this invention has the effectiveness which was excellent as a remedy, and has the inhibition activity which was especially excellent to steroid C17-20 lyase. Since toxicity of a compound (I) is low and there are also few side effects, mammalian (Homo sapiens, a cow, a horse, a dog, a cat, an ape, a mouse, a rat, etc., for example, especially Homo sapiens) is received. for example, (1) malignant tumor (for example, a prostatic cancer, a breast cancer, a uterine cancer, and an ovarian cancer --) primary carcinomas, such as gastric cancer, and these transition, a recurrence, and (2) -- it follows on those cancers -- many symptoms It is useful as the therapy and preventives of various diseases, such as (3 [for example,]) prostatomegaly, masculinism, a virilism, the male mold baldness, boy *****, endometriosis, fibroid, a mastopathy, and multi-***** ovary syndrome. [pain, cachexia, etc. and (3)] Although the compound (I) of this invention shows the effectiveness which was excellent even if it used it by single **, it can reinforce the effectiveness further by using together with

the remedy pharmaceutical preparation of further others, and a therapy. Although for example, a sex hormone agent, an alkylating agent, an antimetabolite, a carcinostatic antibiotic, plant alkaloid, an immunotherapy agent, etc. are mentioned as a concomitant use agent, it is not limited to these. As a sex hormone agent, for example, fosfestrol, a diethylstilbestrol, The chlorotrianisene, medroxyprogesterone acetate, the megestrol acetate, Chlormadinone acetate, the cyproterone acetate, an anti-estrogen For example, (tamoxifen citrate, toremifene citrate), etc., Mepitiostane, TESUTORO lactone, aminoglutethimide, LH-RH agonist For example, (goserelin acetate, buserelin, RYUUPURORERIN), etc., DOROROKISHIFEN, epitio stanol, sulfonic-acid ethinylestradiol, an LH-RH antagonist (GANIRERIKKUSU for example, SETORORE Rix --) Aromatase inhibitors, such as the aza-phosphorus B (for example, hydrochloric-acid fado ROZORU) An anastrozole, retro ZORU, and EKISE scalpel tongue, BOROZORU, a FORU scalpel tongue, etc., The drugs (for example, rear ROZORU etc.) which delay the metabolic turnover of 5alpha-reductase inhibitor (for example, finasteride etc.), anti-androgen medicine (for example, flutamide, bicalutamide, etc.), a retinoid, and a retinoid are mentioned.

[0025] As an alkylating agent, for example, nitrogen mustard, hydrochloric-acid nitrogen mustard N-oxide, Clo ram butyl, cyclophosphamide, ifosfamide, CHIOTEBA, Carboquone, improsulfan tosilate, busulfan, nimustine hydrochloride, Mitobronitol, melphalan, dacarbazine, ranimustine, estramustine phosphate sodium, Triethylenemelamine, the carmustine, the lomustine, a streptozocin, The pipobroman, ETOGURUSHIDO, carboplatin, cisplatin, MIBOPURACHIN, nedaplatin, OKISARIPURACHIN, alto RETAMIN, amobam SUCHIN, and a hydrochloric acid -- a jib -- loss PIJUMU, FOTEMUSUCHIN, PUREDO nimstine, PUMITEPA, RIBOMUSUCHIN, TEMOZOROMIDO, threo sulfane, TOROFOSUFAMIDO, zinostatin SUCHIRAMA, etc. are mentioned. As an antimetabolite, 6 mercaptopurine, thioinosin, methotrexate, enocitabine, cytarabine, cytarabine ocfosfate, ancitabine hydrochloride, 5-FU system drugs, aminopterins (for example, fluorouracil, tegafur, UFT, doxifluridine, carmofur, Fultulon, neo Fultulon, etc.), calcium leucovorin, a tabloid, BUTOSHIN, FORINEITO calcium, REBOFORINEITO calcium, KURADORIBIN, EMITEFURU, Fludara Bin, GEMUSHITABIN, hydroxycarbamide, pentostatin, etc. are mentioned.

[0026] As a carcinostatic antibiotic, actinomycin-D, actinomycin C, mitomycin-C, chromomycin A3, bleomycin hydrochloride, bleomycin sulfate, peplomycin sulfate, daunorubicin hydrochloride, doxorubicin hydrochloride, aclarubicin hydrochloride, pirarubicin hydrochloride, hydrochloric-acid EPIRUBINSHIN, neocarzinostatin, Misra Mai Singh, sarkomycin, carzinophilin, mitotane, the hydrochloric-acid sol vicine, mitoxantrone hydrochloride, etc. are mentioned. As plant alkaloid, etoposide, phosphoric-acid etoposide, vinblastine sulfate, vincristine sulfate, vindesine sulfate, teniposide, paclitaxel, BINORERUBIN, etc. are mentioned. As an immunotherapy agent (BRM), Picibanil, Krestin, sizofiran, lentinan, ubenimex, interferon, interleukin, a macrophage colony-stimulating factor, a granulocyte colony-stimulating factor, erythropoietin, lymphotoxin, a BCG vaccine, Corynebacterium parvum, a REBAMI SOL, the poly saccharide K, pro KODAZORU, etc. are mentioned. In addition, L-asparaginase, aceglatone, procarbazine hydrochloride, the doxorubicin, protoporphyrin cobalt complex salt, mercury hematoporphyrin sodium, topoisomerase I inhibitor (for example, irinotecan etc.), topoisomerase II inhibitor, differentiation-inducing medicine (for example, a retinoid and vitamin D etc.), growth factor inhibitor (for example, suramin etc.), alpha-blockers (for example, tamsulosin hydrochloride etc.), vascularization inhibitor, etc. can be used. Moreover, therapies other than chemotherapies, such as an operation which contains orchiectomy with the chemotherapy which prescribes the compound (I) of this invention for the patient, a thermotherapy, and radiotherapy, can also be used together.

[0027] An excipient [in / the various organic one of the common use as a pharmaceutical preparation raw material as support or the inorganic support matter permitted in remedy is used, and / solid preparations], lubricant, a binder, disintegrator, a thickener; optimum dose combination is suitably carried out as the solvent in liquid preparations, a dispersant, a solubilizing agent, a suspending agent, an isotonicizing agent, a buffer, an aponia-ized agent, etc. Moreover, according to a conventional method, additives, such as antiseptics, an anti-oxidant, a coloring agent, and a sweetening agent, can also be used

if needed. As a suitable example of an excipient, a lactose, white soft sugar, D-mannitol, starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of lubricant, magnesium stearate, calcium stearate, talc, a colloidal silica, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a binder, crystalline cellulose, white soft sugar, D-mannitol, a dextrin, hydroxypropylcellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of disintegrator, starch, a carboxymethyl cellulose, carboxymethyl-cellulose calcium, cross carmellose sodium, carboxy-methyl-starch sodium, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a thickener, natural gums, a cellulosic, an acrylic-acid polymer, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a solvent, water for injection, alcohol, propylene glycol, mark gall, sesame oil, corn oil, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a dispersant, Tween (Tween) 80, HCO 60, a polyethylene glycol, a carboxymethyl cellulose, sodium alginate, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a solubilizing agent, a polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, tris aminomethane, cholesterol, triethanolamine, a sodium carbonate, a sodium citrate, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a suspending agent, hydrophilic macromolecules, such as surface-active-agents [, such as stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionic acid, lecithin a benzalkonium chloride, benzethonium chloride and a monostearin acid KUSERI serine,], for example, polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, carboxymethylcellulose sodium, methyl cellulose, a hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and hydroxypropylcellulose, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of an isotonizing agent, a sodium chloride, a glycerol, D-mannitol, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a buffer, the buffer solutions, such as phosphate, acetate, a carbonate, and citrate, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of an aponia-ized agent, benzyl alcohol etc. is mentioned, for example. As a suitable example of antiseptics, p-hydroxybenzoic esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, a dehydroacetic acid, a sorbic acid, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of an anti-oxidant, a sulfite, an ascorbic acid, etc. are mentioned, for example.

[0028] Being able to manufacture the remedy pharmaceutical preparation of this invention according to a conventional method, the content percentage of the compound in pharmaceutical preparation (I) is usually 0.1 - 100% (w/w). An example is shown below.

(1) A tablet, powder, a granule, a capsule : an excipient, disintegrator, a binder, or lubricant can be added to a compound (I), compression molding can be carried out, and, subsequently it can manufacture by performing coating for the object of masking of the taste, enteric, or durability as occasion demands.

(2) Injections : it can manufacture by dissolving, suspending or emulsifying a compound (I) to vegetable oil, such as olive oil as aquosity injections, sesame oil, cotton seed oil, and corn oil, propylene glycol, etc., and casting it as oily injections with a dispersant, a preservative, an isotonizing agent, etc.

(3) Suppository : it is manufactured by using a compound (I) as oily or water a solid state, a half-solid state, or a liquefied constituent. As an oily basis used for such a constituent, the glycerides (for example, cacao butter and Witpsol etc.) of a higher fatty acid, middle-class fatty acids, such as for example, migriol, or vegetable oil (for example, sesame oil, soybean oil, cotton seed oil, etc.) is mentioned, for example. As an aquosity gel basis, natural gums, a cellulosic, a vinyl polymer, an acrylic-acid polymer, etc. are mentioned, for example. The blending ratio of coal of the compound (I) in these pharmaceutical preparation is usually blended 0.01 to 50%, although it changes with classes of pharmaceutical preparation.

[0029] Although the amount of the compound used of this invention in said remedy pharmaceutical preparation changes with the compound chosen, the animal species chosen as the object for administration, its counts of administration, etc., it reaches far and wide and demonstrates effectiveness. For example, the dose per day in the case of administering the remedy pharmaceutical preparation of this invention orally to adult's solid neoplasm patient (for example, prostate gland cancer patient) as the effective dose of the compound (I) of this invention -- usually -- about 0.001 thru/or about 500 mg/kg weight -- desirable -- about 0.1 thru/or about 40 mg/kg weight -- still more preferably, although it is about 0.5 thru/or about 20 mg/kg weight When used together with the case of parenteral administration,

or other anticancer agents, generally it becomes values fewer than these doses. However, the amount of the compound actually prescribed for the patient is determined by situations, such as a period which carries out selection of a compound, various formulation, a patient's age, weight, sex, extent of a disease, a route of administration, and its administration, and spacing, and can be changed at any time by decision of a doctor. Although especially the route of administration of said remedy pharmaceutical preparation is not restricted by various situations, it can be prescribed for the patient, for example in taking orally or a parenteral path. Administration the inside of instillation, a brain, the rectum, and a vagina, intraperitoneal is included in "it being parenteral" in intramuscular, hypodermically, a nasal cavity, and a hide in a vein. [which is used here] Although the administration period and spacing of said remedy pharmaceutical preparation are changed according to various situations and judged at any time by decision of a medical practitioner, they have approaches, such as division administration, every day administration, intermittent administration, short-term large quantity administration, and repeated-dose administration. For example, in internal use, it is desirable to carry out especially by dividing into 1 thru/or several times (especially one day 1 thru/or 3 times) for one day. Moreover, it is also possible to prescribe a medicine for the patient as sustained-release pharmaceutical preparation and to apply for a long time and to carry out an intravenous drip.

[0030]

[Embodiment of the Invention] Although this invention is explained in detail by the further following example, the example of pharmaceutical preparation, and the example of a trial, these examples are mere operations, may not limit this invention, and may be changed in the range which does not deviate from the range of this invention. The code in an example has the semantics of a degree.

s: A singlet, d:doublet, t:triplet, q:quartet, a dd:double doublet, a dt:double triplet, m:multiplier, br : broad J:coupling constant, room temperature:0-30 degree C, DMF:N.N-dimethylformamide, a THF:tetrahydrofuran.

カプセル剤

(1) 実施例 5 で得られた化合物	1 0 mg
(2) ラクトース	9 0 mg
(3) 微結晶セルロース	7 0 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 0 mg
1 カプセル	1 8 0 mg

The example 1 of pharmaceutical preparation

After mixing with (4) with the whole quantity of the above (1), (2), and (3), it granulated and 5mg, in addition the whole were enclosed with the gelatine capsule for the (4) remaining at this. [5mg]

錠剤

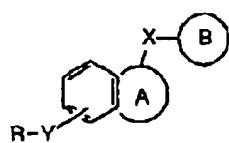
(1) 実施例 5 で得られた化合物	1 0 mg
(2) ラクトース	3 5 mg
(3) コーンスターチ	1 5 0 mg
(4) 微結晶セルロース	3 0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
1 錠	2 3 0 mg

[0031] The example 2 of pharmaceutical preparation




















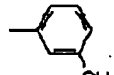


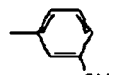












After mixing with the whole quantity of the above (1), (2), and (3), (4), and (5), it granulated, and 10mg and (5) were added, they carried out application-of-pressure molding, and the (4) remaining was used as the tablet at this granulation. [20mg] [2.5mg] [2.5mg]



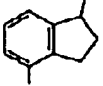


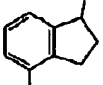


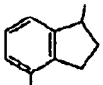

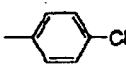
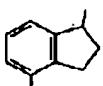

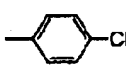
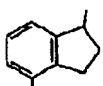


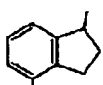


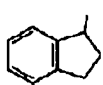


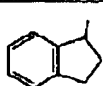


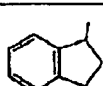


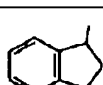


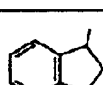


[0032]

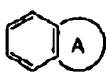

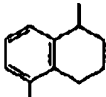


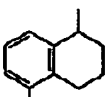


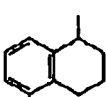


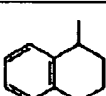


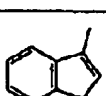


[A table 1]



実施例		X		Y	R	塩
1		OCO		結合		
2		結合		結合		
3		結合		結合		HCl
4		結合		結合		
5		結合		結合		フマル酸
6		結合		結合		
7		結合		結合		フマル酸
8		結合		結合		
9		結合		結合		フマル酸
10		結合		結合		
11		結合		結合		フマル酸
12		結合		結合		
13		結合		結合		フマル酸

実施例		X		Y	R	塩
14		結合		0		
15		結合		0		
16		結合		0		フマル酸
17		結合		0		
18		結合		0		フマル酸
19		結合		0		
20		結合		0		フマル酸
21		結合		0		
22		結合		0		フマル酸
23		結合		0		
24		結合		0		フマル酸

実施例		X		Y	R	塩
25		結合		CO		
26		結合		CO		フマル酸
27		結合		CO		
28		結合		CO		フマル酸
29		結合		CO		
30		結合		OCH ₂		
31		結合		OCH ₂		フマル酸
32		結合		OCH ₂		
33		結合		OCH ₂		
34		結合		OCH ₂		フマル酸
35		結合		OCH ₂		

実施例		X		Y	R	塩
36		結合		OCH ₂		
37		結合		OCH ₂		
38		結合		OCH ₂		
39		結合		O		
40		結合		OCH ₂		

[0033]

[Example]

Manufacture J. Med. Chem. of an example 15-cyclohexyl-1-(1H-imidazole-1-yl-carbonyl oxy-) indan, 15, and 1297 (1972) 1 and 1-carbonyldiimidazole (953 mg) was added to the tetrahydrofuran (20 ml) solution of the 5-cyclohexyl-1-indanol (1.0 g) obtained by the approach of a publication, and reaction mixture was made to flow back for 2 hours. Reaction mixture was diluted with dichloromethane, after washing and desiccation and a solvent were distilled off with water and brine, and the 5-cyclohexyl-1-(1H-imidazole-1-yl-carbonyl oxy-) indan (1.44 g) of a colorless solid-state was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 1.20-1.53 (6H, m), 1.65-1.95 (4H, m), 2.31 (1H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.18 (1H, m), 6.38 (1H, dd, J= 2.8, 6.6Hz), 7.04 (1H, t, J=1.4Hz) 7.04-7.20 (2H, m) 7.40 (1H, t, J= 1.4Hz) 7.44 (1H, d, J= 8.0Hz) 8.11 (1H, s)

Manufacture of an example 25-cyclohexyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan An imidazole (2.67 g) and oily sodium hydride (20 mg) were added to the N.N-dimethylformamide (15 ml) solution of a 5-cyclohexyl-1-(1H-imidazole-1-yl-carbonyl oxy-) indan (1.29 g), and it agitated at 100 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: methanol =30:1) refined residue, and the wax-like 5-cyclohexyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan (569 mg) was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 1.20-2.00 (10H, m), 2.18 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.85-3.20 (2H, m), 5.62 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.83 (1H, t, J= 1.2Hz), 6.98-7.12 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.51(1H, s). [0034]

2 convention hydrochloric-acid ethyl-acetate solution (10 ml) is added to the ethyl-acetate solution of a manufacture 1-(1H-imidazole-1-IRU)-5-phenyl indan (528 mg) of an example 35-cyclohexyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan and a hydrochloride. After [according to **] and the ether washed the produced crystal, it dried, and the 5-cyclohexyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan and the hydrochloride of a colorless crystal (125 mg) were obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 1.20-2.00 (10H, m), 2.25 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 5.93 (1H, dd, J= 4.0, 7.0Hz), 7.04 (1H, t, J= 1.6Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.66(1H, s). [0035] 2M sodium-carbonate water solution (10 ml) was added to the mixture of

manufacture 5-BUROMO-1-Inn Danone (2.11 g) of an example 41-(1H-imidazole-1-IRU)-5-phenyl indan, a phenyl way acid (1.586 g), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium (0) (1.0 g), and dimethoxyethane (30 ml), and reaction mixture was made to flow back for 15 hours. Reaction mixture was diluted with ethyl acetate, the solvent was distilled off for the organic layer after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: hexane: ethyl-acetate = 10:2:1) refined residue, it recrystallized [cyclohexane], and 5-phenyl-1-Inn Danone (1.664 g) of a colorless crystal was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 2.75 (2H, t, J= 5.8Hz), 3.21 (2H, t, J= 5.8Hz) 7.39-7.52 (3H, m), Hydrogenation boron sodium (183 mg) is added to the methanol (10ml)-tetrahydrofuran (5 ml) solution of 7.57-7.70 (4H, m) and 7.83(1H, d, J= 7.8Hz).5-phenyl-1-Inn Danone (1.0 g). Reaction mixture was made to agitate for 30 minutes. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, residue was given to the short column chromatography (ethyl acetate), it recrystallized [cyclohexane], and the 5-phenyl-1-indanol (997 mg) of a colorless crystal was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 2.02 (1H, m) 2.55 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.13 (1H, m), 5.30 (1H, dd, J= 5.2, 7.0Hz), The dichloromethane (2 ml) solution of a thionyl chloride (2.03 g) is dropped at the dichloromethane (20 ml) solution of 7.30-7.50 (6H, m) and 7.53-7.62(2H, m).5-phenyl-1-indanol (897 mg). It was made to flow back after dropping for 1 hour. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in DMF (25 ml), the imidazole (2.90 g) was added, and it agitated at 100 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: methanol =50:1) refined residue, and the wax-like 1-(1H-imidazole-1-IRU)-5-phenyl indan (578 mg) was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 2.28 (1H, m) 2.76 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.20 (1H, m), 5.72 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.89 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, d, J= 8.0Hz), 7.30-7.50 (4H, m), 7.53-7.65(4H, m). [0036] The methanol solution of a fumaric acid (232 mg) is added to the ethyl-acetate solution of a manufacture 1-(1H-imidazole-1-IRU)-5-phenyl indan (578 mg) of an example 51-(1H-imidazole-1-IRU)-5-phenyl indan fumaric-acid salt. A solvent is condensed, residue was crystallized from the ethyl-acetate-ether, the back according to **, it washed and dried with the ether and the 1-(1H-imidazole-1-IRU)-5-phenyl indan fumaric-acid salt (642 mg) of a colorless crystal was obtained.

¹H-NMR(DMSO-d₆) delta: 2.26 (1H, m) 2.70 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.20 (1H, m), 5.87 (1H, t, J= 7.3Hz), 6.62 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.10 (1H, d, J= 7.8Hz), The compound of 7.12 (1H, s), 7.30-7.53 (4H, m), 7.60-7.70 (3H, m), and the below 7.80(1H, s). examples 6-13 was compounded by the same approach as an example 4 and an example 5.

Example 65-(4-fluoro phenyl)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan ¹H-NMR(CDCl₃) delta : 2.27 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.93-3.27 (2H, m), 5.71 (1H, t, J= 7.1Hz), 6.87 (1H, t, J= 1.2Hz), 7.09 (1H, s), 7.10-7.20 (3H, m), 7.41 (1H, dd, J= 1.6, 8.0Hz), 7.48-7.60(4H, m). [0037] Example 75-(4-fluoro phenyl)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan fumaric-acid salt ¹H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.22 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.23 (1H, s), 5.86 (1H, t, J= 7.1Hz) 6.62 (2H, s), 6.94 (1H, s) 7.09 (1H, d, J= 8.0Hz), 7.12 (1H, s) 7.29 (2H, t, J= 8.8Hz), 7.48 (1H, dd, J= 1.6, 8.0Hz) 7.62 (1H, d, J= 1.6Hz), 7.70 (2H, dd, J= 3.2, 8.8Hz) 7.78(1H, s). example 81-(1H-imidazole-1-IRU)-5-(4-methylphenyl) indan ¹H-NMR(CDCl₃) delta : 2.26 (1H, m) 2.40 (3H, s), 2.75 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.18 (1H, m), 5.70 (1H, t, J= 7.0Hz) 6.87 (1H, s), 7.09 (1H, s) 7.16 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.6Hz) 7.40-7.58(5H, m). example 91-(1H-imidazole-1-IRU)-5-(4-methylphenyl) indan fumaric-acid salt ¹H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s) 2.69 (1H, m) 2.99 (1H, m), 3.20 (1H, m) 5.85 (1H, t, J= 7.4Hz), 6.62 (2H, s) 6.94 (1H, s) 7.08 (1H, d, J= 8.0Hz) 7.10 (1H, s) 7.26 (2H, d, J= 8.4Hz) 7.43-7.64 (4H, m) 7.78 (1H, s) [0038] Example 105-(4-chlorophenyl)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan ¹H-NMR(CDCl₃) delta : 2.26 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.18 (1H, m), 5.71 (1H, t, J= 7.3Hz) 6.87 (1H, t, J= 1.2Hz), 7.09 (1H, s) 7.18 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.38-7.60(7H, m). example 115-(4-chlorophenyl)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan fumaric-acid salt ¹H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.27 (1H, m), 2.70 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.20 (1H, m), 5.88 (1H, t, J= 7.0Hz) 6.63 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.08-7.17 (2H, m), 7.46-7.58 (3H, m),

7.65 (1H, s) 7.69 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.81(1H, s). example 121-(1H-imidazole-1-IRU)-5-(4-methoxypheny) indan 1 H-NMR(CDCl₃) delta : 2.25 (1H, m), 2.75 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.86 (3H, s) 5.71 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.88 (1H, s), 6.99 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d, J= 8.2Hz), 7.42 (1H, d, J= 8.0Hz), 7.48-7.60(4H, m). [0039] Example 131-(1H-imidazole-1-IRU)-5-(4-methoxypheny) indan fumaric-acid salt 1 H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.26 (1H, m), 2.69 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.80 (3H, s) 5.85 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.63 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.02 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.08 (1H, d, J= 8.0Hz) 7.11 (1H, s), 7.45 (1H, d, J= 8.0Hz) 7.55-7.65 (3H, m), Manufacture Chem.Pharm.Bull. of a 7.79(1H, s). example 141-(1H-imidazole-1-IRU)-4-phenoxy indan, 26, and 2475 (1978) By the approach of a publication Hydrogenation boron sodium (255 mg) was added to the methanol (20 ml)-tetrahydrofuran (10ml) solution of 4-phenoxy-1-Inn Danone (1.50 g) obtained, and reaction mixture was made to agitate for 30 minutes. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, after washing and desiccation and a solvent were distilled off with water and brine, and the 4-phenoxy-1-indanol (1.51 g) of oily matter was obtained.

1 H-NMR (CDCl₃) delta: 1.80 (1H, br), 1.96 (1H, m), 2.50 (1H, m), and 2.70 (1H, m), 2.97 (1H, m) and 5.29 (1H, t, J= 6.2Hz), The dichloromethane (2 ml) solution of a thionyl chloride (3.16 g) is dropped at the dichloromethane (25 ml) solution of 6.80-7.12 (4H, m) and 7.20-7.39.(4H, m)4-phenoxy-1-indanol (1.50 g). It was made to flow back after dropping for 1 hour. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in DMF (25 ml), the imidazole (4.51g) was added, and it agitated at 100 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: methanol =50:1) refined residue, it recrystallized [hexane / dichloromethane], and the 1-(1H-imidazole-1-IRU)-4-phenoxy indan (1.34 g) of a colorless crystal was obtained.

1H-NMR(CDCl₃) delta: 2.23 (1H, m) 2.71 (1H, m), The compound of 2.87 (1H, m), 3.09 (1H, m), 5.70 (1H, t, J= 7.2Hz), 6.80-7.40 (10H, m), and the below 7.55(1H, s). examples 15-24 was compounded by the same approach as an example 14 and an example 5.

[0040] Example 154-(4-fluorophenoxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan 1 H-NMR(CDCl₃) delta : 2.24 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.10 (1H, m), 5.70 (1H, t, J= 7.2Hz) 6.77-7.10 (8H, m), 7.19 (1H, t, J= 7.8Hz) 6.87-7.07 (4H, m), 7.55(1H, s). example 164-(4-fluorophenoxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan fumaric-acid salt 1 H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.22 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.04 (1H, m), 5.87 (1H, t, J= 7.6Hz) 6.62 (2H, s), 6.81 (2H, dd, J= 3.8, 8.0Hz) 6.93 (1H, s), 7.00-7.14 (3H, m), 7.16-7.30 (3H, m), 7.77(1H, s). example 174-(3-chloro phenoxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan 1 H-NMR(CDCl₃) delta : 2.23 (1H, m), 2.60-3.15 (3H, m), 5.71 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.80-7.32 (9H, m), 7.55(1H, s). [0041] Example 184-(3-chloro phenoxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan fumaric-acid salt 1 H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.23 (1H, m), 2.58-3.15 (3H, m), 5.89 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.63 (2H, s), 6.85-7.45 (9H, m), 7.75(1H, s). example 191-(1H-imidazole-1-IRU)-4-(3-methylphenoxy) indan 1 H-NMR (CDCl₃) delta : 2.23 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.71 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.08 (1H, m) 5.70 (1H, t, J= 7.2Hz), 6.75-6.96 (6H, m), 7.09 (1H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.56(1H, s). example 201-(1H-imidazole-1-IRU)-4-(3-methylphenoxy) indan fumaric-acid salt 1 H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.21 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.98 (1H, m) 5.88 (1H, t, J= 7.4Hz), 6.62 (2H, s), 6.73-6.88 (4H, m), 6.91-7.00 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, t, J= 7.6Hz), 7.26 (1H, t, J= 7.6Hz), 7.79(1H, s). [0042] Example 214-(3-chloro phenoxy)-1-(4H- 1, 2, 4-triazole-4-IRU) indan 1 H-NMR(CDCl₃) delta : 2.23 (1H, m), 2.70-3.20 (3H, m), 5.80 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.85-7.02 (4H, m), 7.12 (1H, m), 7.20-7.33 (2H, m), 8.15(2H, s). example 224-(3-chloro phenoxy)-1-(4H- 1, 2, 4-triazole-4-IRU) indan fumaric-acid salt 1 H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.29 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.78 (1H, m), 3.03 (1H, m), 5.99 (1H, t, J= 7.2Hz) 6.63 (2H, s), 6.96 (3H, d, J= 7.8Hz) 7.08 (1H, t, J= 2.0Hz), 7.20 (1H, brd, J= 8.8Hz) 7.30 (1H, t, J= 7.8Hz), 7.42 (1H, t, J= 8.0Hz) 8.60(2H, s). example 234-(3-chloro phenoxy)-1-(1H- 1, 2, 4-triazole-1-yl) indan 1 H-NMR(CDCl₃) delta : 2.47 (1H, m), 2.60-3.20 (3H, m), 5.95 (1H, dd, J= 6.2, 8.0Hz), 6.80-7.12 (5H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.11(1H, s). [0043] Example 244-(3-chloro phenoxy)-1-(1H- 1, 2, 4-triazole-1-yl) indan fumaric-acid salt 1 H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.42 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.99 (1H, m), 6.13 (1H, t, J= 7.0Hz) 6.63 (2H, s), 6.95 (3H, d, J= 7.8Hz) 7.05 (1H, m), 7.15-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, t, J= 8.0Hz), 8.01 (1H, d, J= 3.4Hz), Manufacture

Chem.Pharm.Bull. of a 8.71(1H, d, J= 3.4Hz). example 254-benzoyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan, 26, and 1776 (1978) By the approach of a publication Hydrogenation boron sodium (95 mg) was added to the methanol (15 ml)-tetrahydrofuran (15ml) solution of 4-benzoyl-1-Inn Danone (2.36g) obtained under ice-cooling, and reaction mixture was made to agitate for 30 minutes. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: hexane : ethyl-acetate = 4:1:1) refined residue, and the 4-benzoyl-1-indanol (937 mg) of colorless oily matter was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 1.80-2.02 (2H, m), 2.53 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.19 (1H, m), 5.30 (1H, m) 7.30-7.65 (6H, m), The dichloromethane (1 ml) solution of a thionyl chloride (1.87 g) was dropped at the dichloromethane (10 ml) solution of 7.75-7.82(2H, m).4-benzoyl-1-indanol (937 mg), and it was made to flow back after dropping for 1 hour. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in DMF (20 ml), the imidazole (2.65g) was added, and it agitated at 100 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: methanol =20:1) refined residue, and the wax-like 4-benzoyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan (763 mg) was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 2.26 (1H, m) 2.75 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.32 (1H, m), 5.73 (1H, t, J= 7.6Hz), 6.88 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.25-7.38 (2H, m), 7.45-7.67 (5H, m), 7.78-7.86(2H, m). [0044] The methanol solution of a fumaric acid (307 mg) is added to the ethyl-acetate solution of the manufacture 4-benzoyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan (763 mg) of an example 264-benzoyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan fumaric-acid salt. A solvent is condensed, residue was crystallized from the ether, the back according to **, it washed and dried with the ether and the 4-benzoyl-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan fumaric-acid salt (593 mg) of a colorless crystal was obtained.

¹H-NMR(DMSO-d₆) delta: 2.25 (1H, m) 2.66 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.18 (1H, m), 5.92 (1H, t, J= 7.4Hz), 6.63 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.26 (1H, d, J= 7.2Hz) 7.38 (1H, t, J= 7.6Hz), The compound of 7.46 (1H, d, J= 6.8Hz), 7.52-7.78 (5H, m), and the below 7.83(1H, s). examples 27 and 28 was compounded by the same approach as an example 25 and an example 26.

Example 274-(4-chloro benzoyl)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan ¹H-NMR(CDCl₃) delta : 2.26 (H, m), 2.76 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.32 (1H, m), 5.73 (1H, t, J= 7.4Hz) 6.87 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.27-7.40 (2H, m), 7.41-7.53 (3H, m), 7.59 (1H, s) 7.77(2H, d, J= 8.6Hz). example 284-(4-chloro benzoyl)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan fumaric-acid salt ¹H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.22 (H, m) 2.65 (1H, m), 2.88-3.30 (2H, m), 5.91 (1H, t, J= 7.2Hz), 6.62 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.27 (1H, d, J= 7.6Hz), 7.38 (1H, t, J= 7.6Hz), 7.47 (1H, d, J= 7.6Hz), 7.64 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.76 (2H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, s). [0045] Manufacture Chem.Pharm.Bull. of an example 291-(1H-imidazole-1-IRU)-4-piperidino carbonyl indan, 26, and 1153 (1978) By the approach of a publication Cyano phosphoric acid diethyl (2.45 g) is added to the DMF (15 ml) solution of the 4-carboxy-1-Inn Danone (1.76 g) and the piperidine (1.70 g) which are obtained under ice-cooling. Triethylamine (3.03 g) was added continuously and reaction mixture was made to agitate for 30 minutes. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (hexane: ethyl-acetate =1:1) refined residue, and 4-piperidino carbonyl-1-Inn Danone (2.519 g) of colorless oily matter was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 1.40-1.80 (6H, m), 2.72 (2H, dd, J= 5.2, 7.0Hz) 3.13 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.77 (2H, m), 7.43 (1H, t, J= 7.4Hz), Hydrogenation boron sodium (380 mg) is added to the methanol (20 ml) solution of 7.50 (1H, dd, J= 1.8, 7.4Hz) and 7.80(1H, dd, J= 1.6, 7.4Hz).4-piperidino carbonyl-1-Inn Danone (2.51 g) under ice-cooling. Reaction mixture was made to agitate for 30 minutes. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, residue was *****ed from the dichloromethane hexane, and the 4-piperidino carbonyl-1-indanol (1.553 g) of a colorless crystal was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 1.40-1.70 (6H, m), 1.95 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.73 (2H, m), 5.27 (1H, m) 7.17 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.28 (1H, t, J= 7.8Hz), The dichloromethane (1 ml) solution of a thionyl chloride (1.36 g) was dropped at the dichloromethane (25

ml) solution of 7.44(1H, d, J= 7.8Hz).4-piperidino carbonyl-1-indanol (700 mg), and it was made to flow back after dropping for 1 hour. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in DMF (20 ml), the imidazole (1.94 g) was added, and it agitated at 100 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: methanol =30:1) refined residue, it recrystallized [ether], and the 1-(1H-imidazole-1-IRU)-4-piperidino carbonyl indan (249 mg) of a colorless crystal was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 1.40-1.80 (6H, m), 2.24 (1H, m) 2.73 (1H, m) 1.98 (1H, m), 3.14 (1H, m) 3.28 (2H, m) 3.75 (2H, m) 5.68 (1H, t, J= 7.4Hz) 6.84 (1H, s) 7.06-7.15 (2H, m) 7.20-7.30 (2H, m) 7.55 (1H, s)

[0046] Manufacture 4-hydroxy-1-Inn Danone (5.0 g) of an example 304-benzyloxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan, benzyl bromide (6.93 g), potassium carbonate (6.99 g), and the mixture of dimethylformamide (50 ml) were made to agitate at a room temperature for 24 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, residue was washed by the hexane, and 4-benzyloxy-1-Inn Danone (7.24 mg) of a colorless crystal was obtained. ¹H-NMR (CDCl₃) d: 2.69 (2H, t, J= 5.8Hz), 3.11 (2H, t, J= 5.8Hz) and 5.17 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J= 1.4, 7.4Hz), Hydrogenation boron sodium (560 mg) was added to the methanol (10 ml)-tetrahydrofuran (5 ml) solution of 7.25-7.50.(7H, m)4-benzyloxy-1-Inn Danone (3.5 g), and reaction mixture was made to agitate for 30 minutes. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, residue was crystallized from ethyl acetate/hexane, and the 4-benzyloxy-1-indanol (3.267 g) of a colorless crystal was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 1.74 (1H, brd, J= 5.4Hz), 1.98 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.10 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.26 (1H, m), 6.82 (1H, d, J= 7.8Hz) 7.05 (1H, d, J= 7.6Hz), The dichloromethane (2 ml) solution of a thionyl chloride (1.99 g) is dropped at the dichloromethane (20 ml) solution of 7.21 (1H, t, J= 7.8Hz) and 7.30-7.48(5H, m).4-benzyloxy-1-indanol (1.0 g). It was made to flow back after dropping for 1 hour. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in DMF (20 ml), the imidazole (2.83 g) was added, and it agitated at 100 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: methanol =20:1) refined residue, and the wax-like 4-benzyloxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan (788 mg) was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃) delta: 2.20 (1H, m) 2.71 (1H, m), 2.95 (1H, m) 3.16 (1H, m) 5.14 (2H, s), 5.67 (1H, t, J= 7.0Hz) 6.73 (1H, d, J= 7.8Hz), 6.83 (1H, t, J= 1.2Hz) 6.87 (1H, d, J= 7.8Hz) 7.06 (1H, s) 7.19 (1H, t, J= 7.8Hz) 7.30-7.50 (5H, m) 7.53 (1H, s) .

[0047] In the ethyl-acetate solution of the manufacture 4-benzyloxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan (788 mg) of an example 314-benzyloxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan and a 1.5 fumaric-acid salt, the methanol solution of a fumaric acid (310 mg) In addition, a solvent is condensed, residue was crystallized from the ether, the back according to **, it washed and dried with the ether and the 4-benzyloxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan and the 1.5 fumaric-acid salt of a colorless crystal (738 mg) were obtained.

¹H-NMR(DMSO-d₆) delta: 2.22 (1H, m) 2.65 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.12 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.84 (1H, t, J= 7.0Hz) 6.63 (3H, s), 6.93 (1H, s) 6.98 (1H, d, J= 8.2Hz), The compound of 7.08 (1H, s), 7.18 (1H, t, J= 7.8Hz), 7.32-7.52 (6H, m), and the below 7.78(1H, s). examples 32-35 was compounded by the same approach as an example 30 and an example 31.

Example 324-(2-chloro benzyloxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan ¹H-NMR(CDCl₃) delta : 2.21 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.20 (1H, m), 5.23 (2H, s) 5.69 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.76 (1H, d, J= 7.4Hz) 6.84 (1H, s), 6.88 (1H, d, J= 8.0Hz) 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, t, J= 8.0Hz) 7.26-7.47 (3H, m), 7.50-7.61 (2H, m). example 334-(3-chloro benzyloxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan ¹H-NMR(CDCl₃) delta : 2.23 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.18 (1H, m), 5.11 (2H, s) 5.69 (1H, t, J= 7.2Hz), 6.75 (1H, d, J= 7.8Hz) 6.83 (1H, d, J= 7.8Hz), 6.84 (1H, t, J= 1.2Hz), 7.07 (1H, s), 7.20 (1H, t, J= 7.8Hz), 7.50-7.56

(3H, m), 7.45 (1H, s), 7.54(1H, s). [0048] Example 344-(3-chloro benzyloxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan fumaric-acid salt 1 H-NMR(DMSO-d₆) delta : 2.23 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.12 (1H, m), 5.19 (2H, s) 5.85 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.63 (2H, s) 6.64 (1H, d, J= 7.8Hz), 6.94 (1H, s) 6.96 (1H, d, J= 8.0Hz), 7.08 (1H, s) 7.19 (1H, t, J= 8.0Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.79(1H, s). example 354-(4-chloro benzyloxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) indan 1 H-NMR(CDCl₃) delta : 2.20 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.17 (1H, m), 5.10 (2H, s) 5.68 (1H, t, J= 7.0Hz), 6.74 (1H, d, J= 7.6Hz) 6.83 (1H, t, J= 1.2Hz), 6.84 (1H, d, J= 8.0Hz), 7.07 (1H, s), 7.20 (1H, t, J= 8.0Hz), 7.39 (4H, s), 7.54(1H, s). [0049] Example 365-benzyloxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) tetralin 5-benzyloxy - The dichloromethane (1 ml) solution of a thionyl chloride (2.81 g; 23.6 mmol) was dropped at the dichloromethane (25 ml) solution of a 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol (1.5 g; 5.9 mmol), and it was made to flow back after dropping for 1 hour. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in DMF (20 ml), the imidazole (4.016 g; 59 mmol) was added, and it agitated at 100 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: methanol =30:1) refined residue, it recrystallized [hexane / dichloromethane], and the 5-benzyloxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) tetralin (1.093 g; 61%) of an opalescence crystal was obtained. mp and 109-110 degree-C.(CH₂Cl₂-hexane) IR : (KBr) 1582, 1492, 1470, 1449, 1314, 1285, 1254 cm⁻¹. 1 H-NMR (CDCl₃) d: 1.75-1.93 (2H, m), 2.00-2.30 (2H, m) and 2.85 (2H, m), 5.10 (2H, s) and 5.33 (1H, t, J= 6.6Hz), 6.52 (1H, d, J= 7.8Hz) and 6.83 (1H, s), 6.85 (1H, d, J= 7.4Hz) and 7.06 (1H, s), It is calculated-value:C as 7.10 (1H, t, J= 7.8Hz) and 7.28-7.50. (6H, m) elemental-analysis value C₂₀H₂₀N₂O. 78.92; H 6.62; N 9.20

Experimental value: C 78.84; H 6.55; N 9.16

It is made to be the same as that of the example 375-(2-chloro benzyloxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) tetralin example 36. 5-benzyloxy - The 5-(2-chloro benzyloxy)-1, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol obtained in the example 5 of reference instead of the 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol is used. The 5-(2-chloro benzyloxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) tetralin was obtained.

Yield 65%.mp and 103-104 degree-C.(Et₂O) IR : (KBr) 1585, 1462, 1253, 1224, 1074, 1049 cm⁻¹. 1 H-NMR (CDCl₃) d: 1.80-2.30 (4H, m), 2.89 (2H, m), 5.19 (2H, s), and 5.34 (1H, t, J= 6.2Hz), 6.54 (1H, d, J= 7.6Hz) and 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, d, J= 8.2Hz) and 7.06 (1H, s), 7.11 (1H, t, J= 8.0Hz) and 7.25-7.48 (4H, m), It is referred to as 7.60. (1H, m) elemental-analysis value C₂₀H₁₉CIN₂O, and is calculated-value:C and 70.90.; H, 5.65; N, 8.27. experimental value:C, 70.84; H, 5.69; N, 8.25. [0050] It is made to be the same as that of the example 385-(3-chloro benzyloxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) tetralin example 36. 5-benzyloxy - The 5-(3-chloro benzyloxy)-1, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol obtained in the example 6 of reference instead of the 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol is used. 5-(3-chloro benzyloxy)-1-(1H-imidazole-1-IRU) The tetralin was obtained.

Yield 53%.mp and 72-73 degree-C.(Et₂O-hexane) IR : (KBr) 1582, 1470, 1451, 1316, 1266, 1252 cm⁻¹. 1 H-NMR (CDCl₃) d: 1.80-2.30 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m) and 5.07 (2H, s), 5.34 (1H, t, J= 6.2Hz) and 6.53 (1H, d, J= 7.6Hz), 6.81 (1H, d, J= 8.0Hz) 6.83 (1H, s), 7.06 (1H, s) and 7.10 (1H, t, J= 8.0Hz), 7.30-7.40 (3H, m), As 7.46. (2H, s) elemental-analysis value C₂₀H₁₉CIN₂O.2H₂O calculated-value: -- C and 70.15; H and 5.71; N, 8.18. experimental value:C, and 70.32; 5-phenoxy obtained in H, 5.63N, and the example 8 of 8.08. example 395-phenoxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) tetralin reference; -

Dichloromethane of a 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol () [15] ml) The dichloromethane (1 ml) solution of a thionyl chloride (2.0 g; 16.8 mmol) was dropped at the solution, and it was made to flow back after dropping for 1 hour. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in DMF (20 ml), the imidazole (2.04 g; 30 mmol) was added, and it agitated at 100 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was condensed, residue was dissolved in ethyl acetate, the solvent was distilled off after washing and desiccation with water and brine, the silica gel column chromatography (dichloromethane: methanol =30:1) refined residue, it recrystallized [hexane / ether], and the 5-phenoxy-1-(1H-imidazole-1-IRU) tetralin (551 mg; 61%) of an opalescence crystal was obtained.

mp and 138-139 degree-C.(Et₂O-hexane) IR : (KBr) 1577, 1489, 1456, 1242, 1211 cm⁻¹. 1 H-NMR (CDCl₃) d: 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.30 (2H, m) and 2.82 (2H, m), 5.37 (1H, t, J= 6.2Hz) and 6.68 (1H,

d, J= 7.6Hz), 6.83 (1H, d, J= 8.8Hz) and 6.86 (1H, s), 6.95 (2H, d, J= 7.4Hz) and 7.04-7.15 (3H, m), 7.34 (2H, t, J= 7.4Hz). It is referred to as 7.49. (1H, s) elemental-analysis value C₁₉H₁₈N₂O, and is calculated-value: C and 78.59; H, 6.25; N, 9.65. experimental value: C, 78.36; H, 6.42; N, 9.49. [0051] Under example 407-benzyloxy-3-(3-pyridyl) indene nitrogen-gas-atmosphere mind, A 7-benzyloxy-3-trifluoromethane sulfonyloxy indene (1.42 g; 3.8 mmol), Diethyl-3-pyridyl borane () [6737] mg; 4.5 mmol and tetrakis triphenylphosphine palladium (0) (500 mg; In the dimethoxyethane (20 ml) solution of 0.4 mmol), 2M sodium-carbonate water solution (3.8 ml; 7.6mmol) In addition, it agitated at 100 degrees C for 15 hours. Reaction mixture is diluted with ethyl acetate, a solvent is distilled off after washing and desiccation with water and brine, a silica gel column chromatography (ethyl acetate: hexane : dichloromethane = 6:2:1) refines residue, and it recrystallizes [hexane / ethyl-acetate], and is a brown crystal. The 7-benzyloxy-3-(3-pyridyl) inden^e (480 mg; 42%) was obtained. mp and 108-110 degree-C. (AcOEt-hexane) IR : (KBr) 1607, 1586, 1575, 1480, 1463, 1310, 1262, 1245, and 1059 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) d: 3.57 (2H, d, J= 2.2Hz), 5.22 (2H, s) and 6.68 (1H, t, J= 2.2Hz), 6.89 (1H, d, J= 8.0Hz) and 7.18 (1H, d, J= 7.6Hz), 7.30-7.55 (7H, m) and 7.90 (1H, dt, J= 2.2, 7.6Hz), 8.61 (1H, dd, J= 1.6, 4.8Hz). It is referred to as 8.86. (1H, d, J= 2.2Hz) elemental-analysis value C₂₁H₁₇NO and 0.5H₂O, and is calculated-value: C and 81.79; H, 5.88; N, 4.54. experimental value: C, 81.95; H, 5.68; N, 4.16. [0052] Example of reference 15-benzyloxy-1-tetralone 5-hydroxy - 1 - Tetralone (47, 950 mg; 5.86 mmol), benzyl bromide (1.20 g; 7.02 mmol), potassium carbonate (1.21 g; 8.77 mmol), and the mixture of dimethylformamide (18 ml) were made to agitate at a room temperature for 24 hours. Reaction mixture is condensed, residue is dissolved in ethyl acetate, a solvent is distilled off after washing and desiccation with water and brine, residue is washed by the hexane, and it is colorless oily matter. 5-benzyloxy - 1 - Tetralone (1.50 g; 100%) was obtained. IR Neat : 1683, 1279, 1262 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) d: 2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t, J= 6.0Hz) and 2.98 (2H, t, J= 6.0Hz), 5.12 (2H, s) and 7.09 (1H, dd, J= 1.2, 8.0Hz), 7.26 (1H, t, J= 8.0Hz) and 7.30-7.50 (5H, m), 7.68 (1H, dd, and J= 1.2 --) 2-chloro benzyl bromide was used instead of benzyl bromide by the same approach as the example 1 of example of 8.0Hz. reference 25-(2-chloro benzyloxy)-1-tetralone reference, and 5-(2-chloro benzyloxy)-1-tetralone was obtained. Yield 89%. IR : (KBr) 1681, 1580, 1478, 1441, 1281, 1262, 1249 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) d: 2.14 (2H, m), 2.64 (2H, dd, J= 5.8, 7.2Hz) and 3.00 (2H, t, J= 6.0Hz), 5.19 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J= 1.2, 8.0Hz), 7.20-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, m), 7.69. (1H, dd, J= 1.2, 7.8Hz) [0053] 5-(3-chloro benzyloxy)-1-tetralone was obtained using 3-chloro benzyl bromide by the same approach as the example 1 of example of reference 35-(3-chloro benzyloxy)-1-tetralone reference. Yield 94%. IR : (KBr) 1679, 1598, 1582, 1478, 1441, 1382, 1285, 1272 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) d: 2.13 (2H, m), 2.64 (2H, dd, J= 5.6, 7.2Hz) and 2.97 (2H, t, J= 6.0Hz), 5.07 (2H, s) and 7.04 (1H, dd, J= 1.0, 8.0Hz), 7.20-7.35 (4H, m) and 7.44 (1H, s). Example of 7.68. (1H, dd, J= 1.0, 8.0Hz) reference 45-benzyloxy - 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-naphthol 5-benzyloxy - 1 - Methanol of tetralone (1.5 g; 5.95 mmol) () [20] ml) Hydrogenation boron sodium (226 mg; 5.95 mmol) was added to the suspension solution, and reaction mixture was made to agitate for 30 minutes. Reaction mixture is condensed, residue is dissolved in ethyl acetate, a solvent is distilled off after washing and desiccation with water and brine, residue is crystallized from a hexane, and it is a colorless crystal. 5-benzyloxy - The 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol (1.513 g; 100%) was obtained. IR KBr : 3367, 1580, 1455, 1262, 1247 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) d: 1.68-2.04 (4H, m), 2.62 (1H, m) and 2.87 (1H, dt, J= 4.6, 17.8Hz), 4.78 (1H, m), 5.07 (2H, s), and 6.82 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.08 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.18 (1H, t, J= 7.8Hz), 7.26-7.48. (5H, m) [0054] The same reaction as the example 4 of reference was performed using example of reference 55-(2-chloro benzyloxy)-1, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol 5-(2-chloro benzyloxy)-1-TETORON, and the 5-(2-chloro benzyloxy)-1, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol was obtained. Yield 95%. IR : (Neat) 1583, 1475, 1448, 1257, 1047 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) d: 1.75-2.05 (4H, m), 2.68 (1H, m), 2.90 (1H, m), and 4.79 (1H, m), 5.16 (2H, s) and 6.83 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.07-7.43 (6H, m), 7.58 () 1H, m) Example of . reference 65- (3-chloro benzyloxy) The same reaction as the example 4 of reference is performed using -1, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol 5-(3-chloro benzyloxy)-1-Inn

Danone. A 5-(3-chloro benzyloxy)-1, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol It obtained.

Yield 100%.IR : (Neat) 1583, 1456, 1249 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-2.05 (4H, m), 2.63 (1H, m), 2.87 (1H, m), 4.79 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.77 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.05-7.35 (6H, m), 7.43. (1H, s) [0055]

Example of reference 75-phenoxy-1-tetralone 5-hydroxy - 1 - Copper oxide (3.7 g; 46 mmol) was added, and it was made to return in the place which heated the mixture of tetralone (5 g; 31 mmol), an iodobenzene (12.59 g; 62mmol), potassium carbonate (4.259 g; 31 mmol), and a pyridine (50 ml), and returned for 12 hours. Toluene (50 ml) and a methanol (50 ml) are added and filtered to reaction mixture, filtrate is diluted with ethyl acetate, a solvent is distilled off after washing and desiccation with 1 convention hydrochloric acid, water, and brine, a silica gel column chromatography (hexane: ethyl-acetate =5:1) refines residue, and it is a colorless crystal. 5-phenoxy -1 - Tetralone (740 mg; 10%) was obtained.

IR KBr : 1685, 1489, 1277, 1240 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.11 (2H, quint, J= 6.0Hz), 2.66 (2H, t, J= 6.0Hz) 2.92 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.86-7.00 (2H, m) and 7.03-7.13 (2H, m), 7.21-7.40 (3H, m), 7.87 (1H, dd, and J= 1.2 --) Example of 7.8Hz. reference 85-phenoxy - 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-naphthol 5-phenoxy -1 - It is hydrogenation boron sodium () to the methanol (10 ml) suspension solution of tetralone (740 mg; 3.11 mmol). [150] mg; 3.95 mmol was added and reaction mixture was made to agitate for 30 minutes. Reaction mixture is condensed, residue is dissolved in ethyl acetate, after washing and desiccation and a solvent are distilled off with water and brine, and it is colorless oily matter. 5-phenoxy - The 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol was obtained.

IR Neat : 3271, 1577, 1489, 1456, 1240, 1213 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62-2.03 (4H, m), 2.50-2.88 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.78-6.95 (3H, m), 7.04 (1H, t, J= 7.4Hz), 7.11-7.40. (4H, m) [0056] example of reference 97-benzyloxy-3-trifluoromethane sulfonyloxy indene 4-benzyloxy-1-Inn Danone (1.0 g; 4.2 mmol) -- and -- The dichloromethane (2 ml) solution of anhydrous trifluoro methansulfonic acid (1.30 g; 4.6 mmol) was dropped at the dichloromethane (20 ml) solution of a 2 and 6-G tert-butyl pyridine (1.04 g; 5.44 mmol), and it was made to flow back after dropping for 15 hours. Reaction mixture is diluted with ethyl acetate, a solvent is distilled off after washing and desiccation with water, a citric-acid water solution, and brine, a silica gel column chromatography (hexane: ethyl-acetate =10:1) refines residue, and it is colorless oily matter. The 7-benzyloxy-3-trifluoromethane sulfonyloxy indene (1.42 g; 91%) was obtained.

IR Neat : 1575, 1425, 1250, 1210, 1135 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.47 (2H, d, J= 2.2Hz), 5.17 (2H, s) and 6.38 (1H, t, J= 2.2Hz), 6.91 (1H, d, J= 8.2Hz) and 7.07 (1H, d, J= 7.4Hz), It carried out according to measurement THE PUROSUTETO (The Prostate) of example of 7.25-7.50. (6H, m) trial 1 rat steroid C17-20 lyase inhibition activity, Vol.26, and 140-150 (1995). After extracting the testis and homogenizing a testis from a 10-weeks old male Sprague-Dawley rat, microsome was prepared according to centrifugal separation. The last concentration 10nM[1.2-3H]-17a-hydroxyprogesterone, the NADPH solution, and the trial compound were melted to 10micro [of 100mM phosphate buffer solutions of pH7.4] l, the microsome protein of 10micro g/10microl was added, and it incubated at 37 degrees C for 7 minutes. Centrifugal [of the 40micro / of ethyl acetate / l] was added and carried out, and silica gel thin-layer chromatography (TLC) separated the substrate and product (the androstenedione and testosterone) in supernatant liquid. The BAS2000 biotechnology image analyzer performed detection and the quantum of a spot. Compound concentration (IC50 value) required for making the amount of a product control 50% to contrast was computed by having made the amount of a product when not adding the trial compound (contrast) into 100%. These are shown in [a table 2].

[A table 2]

化 合 物 (実施例番号)	I C ₅₀ (nM)
5	29
7	36
9	45
14	29
16	22
20	35
32	59
Ketoconazole	160

[0057]

[Effect of the Invention] The compound of this invention or its salt is useful to the therapy and prevention of various diseases, such as many symptoms which have steroid C17-20 lyase inhibition activity, and are followed on the primary carcinomas of a malignant tumor and these transition, recurrences, and those cancers as opposed to mammalian, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the male mold baldness, boy *****, endometriosis, fibroid, a mastopathy, and multi-***** ovary syndrome.

[Translation done.]

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-195056

(43)Date of publication of application : 28.07.1998

(51)Int.Cl.

C07D233/60
C07D233/60
A61K 31/41
A61K 31/41
A61K 31/415
C07D213/30
C07D233/56
C07D233/58
C07D233/61
C07D249/08

(21)Application number : 09-308295

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 11.11.1997

(72)Inventor : AONO TETSUYA

ITO FUMIO

YAMAOKA MASUO

(30)Priority

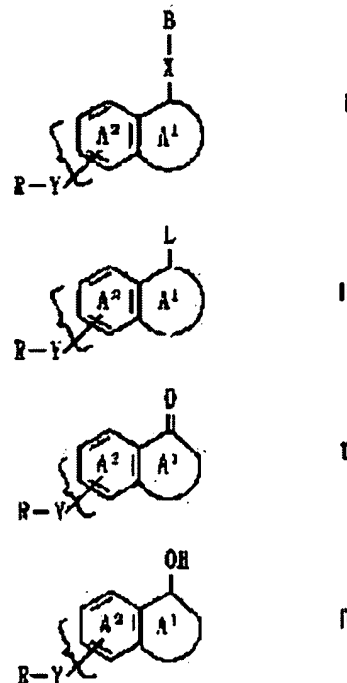
Priority number : 08300699 Priority date : 12.11.1996 Priority country : JP

(54) CONDENSED BENZENE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound useful for a medicine composition for a steroid lyase inhibitor, containing a specific substituent group at a prescribed position such a C₆H₆ ring part of a condensed C₆H₆ skeleton.

SOLUTION: This new compound is shown by formula I [A₁ ring is a 5-membered or 6-membered hydrocarbon; A₂ ring is a (substituted) C₆H₆ ring; B is a (substituted) heterocyclic group; R is a (substituted) cyclic hydrocarbon group, etc.; X and Y are each a binding bond or a bifunctional group] such as 5- cyclohexyl-1-(1H-imidazol-1-ylcarbonyloxy)indane. A ketone compound of formula III in an amount of 1mol is reacted



with about 1-4mols of a reducing agent in a solvent at -78 to 30°C for 30minutes to 24hours to synthesize a compound of formula IV. Then the compound of formula IV is reacted with a reagent in a solvent at -78 to 30°C for 1-24 hours to synthesize a compound of formula II (L is an eliminable group). Then the compound of formula II in an amount of 1mol is reacted with about 1-10mols of a compound of the formula HX-B in an inert solvent usually for 1-24 hours to give a compound of formula I.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

CONDENSED BENZENE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND AGENT

Publication number: JP10195056

Publication date: 1998-07-28

Inventor: AONO TETSUYA; ITO FUMIO; YAMAOKA MASUO

Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

Classification:

- International: C07D249/08; A61K31/41; A61K31/415; A61P35/00; A61P43/00; C07D213/30; C07D233/56; C07D233/58; C07D233/60; C07D233/61; C07D249/00; A61K31/41; A61K31/415; A61P35/00; A61P43/00; C07D213/00; C07D233/00; (IPC1-7): C07D233/60; A61K31/41; A61K31/415; C07D213/30; C07D233/56; C07D233/58; C07D233/60; C07D233/61; C07D249/08

- European:

Application number: JP19970308295 19971111

Priority number(s): JP19970308295 19971111; JP19960300699 19961112

Report a data error here

Abstract of JP10195056

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound useful for a medicine composition for a steroid lyase inhibitor, containing a specific substituent group at a prescribed position such a C6 H6 ring part of a condensed C6 H6 skeleton. **SOLUTION:** This new compound is shown by formula I [A<1> ring is a 5-membered or 6-membered hydrocarbon; A<2> ring is a (substituted) C6 H6 ring; B is a (substituted) heterocyclic group; R is a (substituted) cyclic hydrocarbon group, etc.; X and Y are each a binding bond or a bifunctional group] such as 5- cyclohexyl-1-(1H-imidazol-1-ylcarbonyloxy)indane. A ketone compound of formula III in an amount of 1mol is reacted with about 1-4mols of a reducing agent in a solvent at -78 to 30 deg.C for 30minutes to 24hours to synthesize a compound of formula IV. Then the compound of formula IV is reacted with a reagent in a solvent at -78 to 30 deg.C for 1-24 hours to synthesize a compound of formula II (L is an eliminable group). Then the compound of formula II in an amount of 1mol is reacted with about 1-10mols of a compound of the formula HX-B in an inert solvent usually for 1-24 hours to give a compound of formula I.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

TITLE: Preparation and formulation of heterocyclylindane derivatives and analogs as steroid C17-20 lyase inhibitors

INVENTOR(S): Aono, Tetsuya; Ito, Fumio; Yamaoka, Masuo

PATENT ASSIGNEE(S): Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan

SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 26 pp.
CODEN: JKXXAF

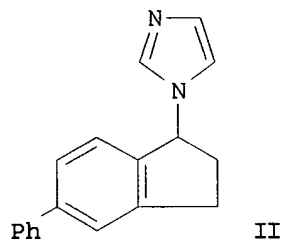
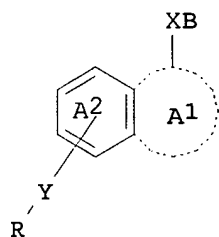
DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: Japanese

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 10195056	A	19980728	JP 1997-308295	19971111
PRIORITY APPLN. INFO.: GI			JP 1996-300699	19961112



AB The title compds. I [ring A1 = (substituted) 5- or 6-membered cyclic hydrocarbon; ring A2 = (substituted) benzene ring; B = (un)substituted heterocyclic ring; R = (un)substituted cyclic hydrocarbon, heterocyclic ring; X, Y = bond, divalent moiety] are prepared. In an in vitro test for steroid C17-20 lyase inhibition, the fumaric acid salt of the title compound II showed IC50 of 29 nM.